[FLASH NOTES]

Angina Pectoris

انهارده ان شـــاء الله هناخـــد اول موضـــوع ف الcardiovascular pharmacology .. و عايز اقول ان ال CVS ده تـــانى موضـــوع ف الاهمية ف الامتحـــان عندنا ... يعنـــى لو حســـبنا الدرجات الـــلى هنتمتحن فيها ف الCVS هتلاقيهـــا كتـــير جـــدا ... بيجيلـــك ســـؤال written ب 10 درجـــات و mcq ب 10 درجات ... و الشفوى انت و ظروفك بقى ..

المواضيـــع اللى هنهتـــم بيهـــا اوى .. احنا عندنـــا 3 موضوعات كبـــار .. انهارده ان شـــاء الله عندنـــا الangina هنبـــدأ بيه انهارده و ان شـــاء اللـــه نخلصه المرة الجاية .. الاســـبوع الجـــاى هيبقى عندنـــا الhypertension و عندنـــا الheart failure بعد كده ... و الجزءبتـــاع الanemia و الantianemic drugs بس ده كان مختصر اوى السنة اللى فاتت و كان التركيز فيه على الdrugs بس و تقسيمتهم.

الموضوع الـــلى بدأنا ف مقدمة ليه المـــرة اللى فاتت اللى هـــو الangina pectoris و اتفقنـــا ان الangina دى اســـم عـــرض .. لان الangina is not a disease , it's a symptom و اســـمها بالعـــربى الذبحـــة الصدريـــة و هى عبارة عـــن chest pain بيحصل نتيجـــة transient myocardial ischemia يعنى الblood supply الـــلى داجـــل جوا عضلـــة القلب أقل مـــن المطلـــوب ... و اتفقنا ان مشـــكلة الangina بشكل مبسط اوى هى عبارة عن imbalance ما بين كفتين ...

المفـــروض normally عنـــدى balance ما بـــين الoxygen supply to the myocardium اللى مســـئول عنـــه الcoronaries و مـــا بـــين الoxygen needs of the myocardium و ده الـــلى بنسميه الcardiac work .

طـــول ما انا عنـــدى balance ما بـــين الكفتين يبقـــى مفيش وجـــع .. once حصـــل imbalance يبقى انا دخلت ف angina .

عرفنا ان ف عندنـــا الangina دى الpain بتاعها بيبقى central chest pain بيســـموه substernal او retrosternal .. و بيبقـــى severe pain .... يعنى لو قالك حاســـس بشـــكة او زغزغة أو مش عارف ايه يبقـــى تعرف عـــلى طول انهـــا مـــش angina .. العيـــان لما بييجـــى يوصفهـــا بيتكلم عـــن أســـلحة بيضاء :v يقولك سكاكين و مطاوى و مش عارف ايه .

الوجع بيســـمع غالبـــا ف الleft shoulder ف اغلب النـــاس .. ممكن كمان يبقـــى referred لاماكن تانية ... يعنـــى ممكن العيان يجيله وجه ف منطقـــة الchest و معـــاه pain ف الright shoulder او ف ال forearm أو ف الفـــك بتاعـــه .. و فيه ناس كـــمان بيجيلهـــا pain in the epigastrium .. يعنى تلاقى العيان عنده قرحة يعنى لما يشبع ..

التشـــخيص بتاع الangina مش عليك خالص ف ســـنة تالتـــة خالص ... لكن تفتكر ازاى هنشـــخص الangina ...

* أول حاجـــه مـــن شـــكوته ... لمـــا يقولك انا لمـــا بعمل مجهـــود او لمـــا بتخانق مـــع الجماعة ف البيـــت بيجيلى وجـــع ف صدرى .. تقولـــه الوجع ده عبارة عن ايه يقولك ســـكاكين و خناجر و بيســـمع ف الحتـــة دى .. ولما بقعد ارتاح او الخناقة تخلص بحس ان الpain is relieved .. يبقى انت عرفت ان عنده angina ...

* ممكـــن تعملـــه رســـم قلـــب ..و يمكـــن لمـــا تعمله رســـم قلـــب و هـــو نايـــم قدامك كـــده ميبانـــش عنده حاجه ... لازم تعمله exercise tolerance ECG .

أكتر حاجه بنشـــخص بيهـــا الangina حاليا هـــى الangiography .. قســـترة ... بيدخلوا ســـلك رفيع كده

بيدخل من الfemoral artery وبنمشـيه لحد الcoronaries و نحقـن صبغة و ف الmonitor يبان بقى ان كان الشريان فيه مشاكل ..

فيه 3أنواع من الangina و النوع الاهم بالنسبالنا هو الStable angina .

1-Stable angina :

معناها exertional معناها angina of effort معناها الangina الكلاسيكية .

مشـكلة العيان هى الatherosclerosis ف الcoronaries و كلنـا فاكرين ان الatherosclerotic coronary مليان مشاكل .... المشكلة الاولى انه narrow than normal ...

المشـكلة نمـرة 2 ان فيـه roughness in the intima .. فيهـا damage فبيعـرض العيـان ل aggregation of platelets ممكن يقلب لحاجة اوحش ...

المشـكلة الاهـم ان فيـه inelasticity .. الsmooth muscles of the coronaries بتبقى less elastic than normal .

امتى بقى العيان يجيله وجع ؟

و هـو at rest ولا بيعمـل مجهـود؟ ... و هو مرتاح مفيش حاجـه لان الدم اللى معدى عـلى القلب بيمده باللى محتاجه ... بس لما بيعمل مجهود بيحصل الimbalance اللى بيعمل الangina ..

العلاج :

هـو هـدفى انى اوسـع الcoronaries ولا اقلـل الwork ؟ أقلـل الwork لان مـش هعرف اوسـع ال coronaries لان معظمهـا atherosclerotic و مـش هيسـتجيب ... ف العيـان ده لازم ادليلـه anti-platelet يمنع الaggregation و الا هعرضه لمشكلة هنعرفها قدام .

2-Variant Angina

يعنى مختلف او بيسموه vaso-spastic حلو اوى الاسم ده ... و بيقولوا عليه prinzmetal ..

ف النـوع ده there is no atherosclerosis .. الcoronaries are normal ... بـس they are supersensitive .. يعنـى شـوية catecholamines يطلعوا ف الدم يروحوا قافلـين الشريان خالص .. دى نظرية مش كل الناس موافقة عليها ..

العلاج :

النوع ده مش محتاج منك anti-platelet ولا حاجه لان مفيش atherosclerosis ...

اللـى محتاجه العيان هـو حاجه تعمـل vasodilatation يعنى هتحل المشـكلة بمجرد انك توسـع الشريان .

3-Unstable Angina:

و ده اسـمه برضه pre-infarction لانك لو ملحقتش العيان ده هيدخـل ف myocardial infarction ... كـمان بيسـموه crescendo و فالمرة اللى فاتـت قلنا ان المقصود منهـا ان العيان ده بياخـد الادوية بتاعته و مبيعملش مجهـود و لكن الpain برضه بيزيد ... غالبا عشـان بدأ يحصـل platelet aggregation و

يكون على وشـك انـه يكوّن جلطـة و يعمـلى infarction ... العيان ده حالـة طوارئ ولازم يروح المستشـفى ... و بياخـد كل ادوية الangina اللى هتسـمعوا عنها انهارده و بياخد معاها حاجـه مهمة اوى اوى .. اللى هو aspirin اشهر anti-platelet drug ... و ياخد معاه heparin .

طب ايه الفرق بين الaspirin و الheparin ؟

الaspirin ده anti-platelet بيمنع الaggregation ..لكن الهيبارين anti-coagulant بيشـتغل على الcoagulation .

العيـان ده بقى بديله الاتنين ... عشـان اوقف الaggregation و عشـان لو كان بـدأ يكون thrombus متبقاش extended .

How to treat Angina ?

1- يـا امـا اعمـل vasodilatation و ده مـش هيجيـب نتيجـة مـع عيـان الstable عشـان ال atherosclerosis .

2- يا اما اقلل الcardiac work و عشان اعرف اقلله ازاى لازم اعرف ايه هو الcardiac work ده .

Cardiac work :

عبـارة عـن: -1 cardiac properties : الـلى هـم الexcitability و الcontractility و ال conductivity و الautoactivity

2- الدم الراجع عن طريق الveins اللى بسـميه الpre ... preload عشـان قبـل القلب و الload يعنى انا مضطر اعمل كده عشان امشى الcirculation .

3- الحاجـه التالتة ان القلب يضخ الـدم ضـد الresistance of peripheral arterioles .. اللى هى ال TPR .. و ده بسميه الafterload

لو عرفت ان دول هم ال3 شغلانات بتوع القلب .. هتعرف تتصرف و تقلل الCardiac properties .

ايه بقى المحرك بتاع الproperties ؟ ايه الحاجه اللى بتخلى ال4 خواص تزيد ؟

B1 دى نـص الاجابـة ... كمان الCa+2 .. الكالسـيوم هو الmain inducer لـلproperties دى ... طب هو الكالسيوم بيدخل عن طريق Ca+2 channels ... طب ايه نوعها ؟

فيـه نوع اسـمه voltage gated ... يعنى ايه ؟ امتـى بيفتح ؟ ... لما يحصـل depolarization... يدخل صوديوم يعمل depolarization يروح مدخل وراه الكالسيوم عن طريق الchannels دى .

كلكـم عارفـين ان الvoltage gated channels دول ليهم اكـتر من نوع ... الـلى يهمنى ف الheart و اللى ف الBV اسمه الL type .

طب ازاى بقى الB1 بتزود الCa+2؟

لما بتشـتغل بتشـتغل عن طريق Gs .. معناهـا ايـه ؟ adenyl cyclase بيحـول الATPالى C-AMP .. فيزود الCa channels .. اللى بتعتمد على الB1stimulation .

لوكنـت مركز معايـا هتقدر تطلـع مجموعتين مـن الادويـة بيقللـوا الcardiac work و بالتـالى اضبط ال balance ما بين الsupply و الneeds و بالتالى اعالج الذبحة

1-مجموعة اسمها الCa Channel blockers .

يقفلوا او بمعنى اصح يقللوا الentrance of Ca عن طريق الvoltage gated channels .

أشـــهر ادوية من النوع ده تشـــتغل على الheart .. دوا اســـمه verapamil .. كمان دوا اسمه diltiazem..

الاتنين دول اشهر ادوية من النوع ده بيستخدموا على الheart .

2-مجموعة الBeta blockers.

الكل مذاكرها كويس و عارف انها ف الangina بتتاخد عشان تقلل الcardiac work .

طب حـــد يقولى بقـــى الادوية دى تعالـــج ايه كـــمان ؟ برافو عليـــكى ... يعالجـــوا الarrhythmias.. عشـــان بيقللوا الheart rate و الconduction ..

طـــب يعالجوا الضغـــط ولا لا ؟ هو انـــا لما بقلـــل شـــغل القلـــب بقلـــل الcardiac properties و بالتالى الضغط بيقل ...

طب ايه عيوب المجموعتين دول ؟

ن الـــكلام الـــلى عـــمال تســـمعه مـــن الصبـــح ... انـــت عـــمال تقلـــل الheart rate و عمال تقلـــل الAV Conduction يبقى هيعملوا ايه بقى؟ هيعملوا bradycardia و يعملوا AV Block .

و بالتالى I cannot combine them.

طب تعالى ندور على حل تانى ... لسه فيه حاجه اسمها preload و afterload .

أعمل ايه عشان اقلل الpreload؟ أوسع ولا أضيق الveins؟

أوســـع طبعا ... عشـــان اقلـــل الvenous return ... لما اقلله .. هقلـــل حاجه اســـمها الend diastolic volume .. و بالتـــالى القلـــب مش محتاج يعمـــل contraction جامد عشـــان يفضى ... فبالتـــالى انا قللت الCardiac work .. عن طريق الveno-dilataion.

و أشهر مجموعة تعمل كده اسمها الNitrates ...

طب دول ممكن يعالجوا ايه تانى ؟

المريـــض اللى ممكن يســـتفيد لو اديتـــه veno-dilator هو الـــلى عنـــده congestive heart failure ... ده بيكون مشـــكلته ان القلب ضعيف .. لما بديله الveno-dilator بيقلـــل الvenous return فبيقلل الload على الheart فبيتحسن .

طب ايه الside effects ؟

الpostural hypotension لدرجة الاغماء ... و دى بيقولوا عليها ف الباطنة Nitrate syncope...

يبقى ده الحل نمرة 2 ..

الحل الاخير انى اوسع الarteries

فهقلل الTPR يعنى قللت الafterload ... فالقلب مش محتاج مجهود عشان يضخ الدم ..

طب ده يعالج ايه تانى ؟

يعالج الhypertension ... عشـــان لما بتقلل الresistance بتقلل الboth systolic و diastolic...

يعالج ايه كمان ؟

اللى عنده مشـــكلة ف الاطراف .. الperipheral vascular disease عشـــان الشرايين الضيقة دى مشكلتها ان الدم مش واصل .

مين اللى يوسع الشرايين ؟

برضـــه الCa channel blockers بـــس مـــش الverapamil و الdiltiazem... دايمـــا هتلاقى اخرها dipine ... يعنـــى هتســـمع عـــن دوا اســـمه nifedipine و هتســـمع عـــن amlodipine و عـــن nicardipine و عـــن nimodipine و عـــن isradipine اى حاجـــة اخرهـــا dipine و انت مغمض يبقى ده عبارة عن Ca channel blocker بيشتغل اساسا عن طريق الarterio-dilataion .

عيوب الnifedipine ايه ؟

بيعمـــل arterio-dilatation.. يعمـــل ايه بقى ؟ يعمـــل hypotension برافـــو .. و واه يعمل reflex tachycardia ... و متنساش ان العيان ده عنده ذبحة ... و الtachycardia بتزود شغل القلب ..

مـــين فاكر ف الفســـيو ... لما بنـــزود الHR الوقـــت بتـــاع الcardiac cycle بيحصله ايـــه ؟ ... بيقل .. طب الـــلى بيتأثـــر اكـــتر الsystole ولا الdiastole ؟ ... الsystole وقتـــه قصير جدا انمـــا الdiastole طويل شوية فهو اللى هيتأثر أكتر .. طب دى ميزة ولا عيب ؟

الاتنـــين ... الميـــزة ان الـــدم مـــش هيلحق يتجمـــع ف القلـــب فالدم الـــلى هيتضخ هيكـــون قليل فمـــش هيبذل مجهـــود كبير .. بس العيـــب ان الcoronary بيتملى اثناء الdiastole ... فلـــما قصرته قللت الcoronary filling ... فـــالtachycardia بالنســـبالى مشـــكلة ... طـــب ايه كـــمان عيـــوب الarterio-dilators؟ يعملوا cranial vaso-dilatation ... يعملوا pulsating headache ..

ايه كـــمان ؟ flushing = arterio-dilatation فين ف الجســـم ؟ ف الface و الneck و الupper shoulders ... ايـــه كـــمان ؟ ليه علاقة بالعـــين ؟ هتـــزود الfiltration بتـــاع الaqueous humor .. يعنى يعمل ايه ؟ يعلى الIOP .

مكتوب عندنا ف الكتاب .. الanti-anginal drugs .. مكتوب

1-Nitrates و Nitrites ... و مكتـــوب جنبهـــا كده انـــه هيعملهـــا coronary vaso dilatation و هيقللوا الcardiac work.

2-Ca channel blockers ... هيعملوا coronary VD و يقللوا الcardiac work .

3-الB-blockers .. يقلـــلوا الcardiac work بـــس ... امـــال يعملوا ايه على الBV؟ .. على حســـب .. لو هو non-selective يعمل VC .. قفلت B2 و ســـبت alpha شـــغال .. طب لـــو selective .. ولا حاجه .. لانك قفلت B1 و مقفلتش B2 .... طب لو كان labetalol مثلا؟ ... هيعمل VD.

الdrugs هنقول اساميهم و كلمتين عنهم ..

a-Nicorandil.. الـــدوا ده بيشـــتغل بطريقتـــين ... زى الnitrates .. بي release NO ... فبيتســـمى nitrodilator .. كمان بيفتح الK channel ... فيعمل hyperpolarization و بالتالى VD .

b-Trimetazidine ... بيتاخد مع الناس اللى عندهم ischemia .

c-ranolazine ... بيقلل الcontractility .

الادوية المساعدة

الـــلى بيجيله angina زى مـــا اتفقنـــا ف ال stable او ال unstable بيبقى عنـــده aggregation of platelets ..يبقى لازم اديله ادوية بيسموها anti-platelets او anti-thrombotic drugs .

مكتـــوب ف الكتـــاب prevent the conversion of stable to unstable angina .. طـــب ال unstable دى ممكن تتحول هى كمان لايه ؟ .. بالضبط ..ل Infarction.

يعنى بيحمى العيان من ال unstable angina اللى ممكن تؤدى لinfarction.

من اهم الامثلة ال aspirin و الباقى دول هناخدهم ف ال blood تانى . زى ال dipyridamol و غيره .

الحاجـــة التانيـــة المهمـــة فى ال angina .. هـــى ان العيـــان بجيلـــه ذبحة ليه ؟ تعـــرف مين العيـــان المعرض لل angina ؟ اللى هو تبشره انه ف يوم من الايم هيجيله stable angina ؟ ..

*النـــاس ال obese و النـــاس اللى مبيلعبوش رياضة و اهم ســـبب هـــو ال smoking .. اخطر risk factor للناس الـــلى بيدخنوا هو ان يجيلهـــم angina ... و الناس اللى عندهـــم hypercholesterolemia ... هو انهـــى cholesterol هـــو المـــؤذى ؟ ال LDL يبقـــى تلاقيـــه عندهـــم عـــالى .. يبقـــى ده يـــدل عـــلى ال atherosclerosis و ال angina ... الناس ال hypertensive و الناس ال diabetic .. كل دول .

* كمان الناس اللى عندهم family history و ده ملوش ذنب فيها.

* الرجالـــة معرضـــين لـــل ischemic heart disease كتـــير اوى اوى اكـــتر مـــن الســـتات .. لحد ســـن ال menopause .. بعد كده كله بيبقى زى بعضه ..

* طبعا الناس اللى بيكونوا under stress.

*فيـــه نـــاس بقى عندهم كل حاجـــه يعنى بيدخـــن و obese و مبيلعبـــش رياضة و عنده ضغط و ســـكر و كل حاجه ... و ده بيبقى اكيد عنده ischemic heart disease .

فيه حاجه اسمها بقى precipitating factors..

انـــا بقى عنـــدى ischemic heart ... ايه الحاجات الـــلى تعمـــلى acute attack of angina بقى ؟ .. انى اتعصب مثلا او اتعرض لجو برد و الحاجات دى .

نبتدى بقى ف اول مجموعة من الادوية .. اللى هى ال Nitrates أو ال organic Nitrates .

مرة جه ســـؤال كان وحـــش .. كان حالـــة hypertension ف العملى و كان جايـــب ف الاختيارات organic nitrates و inorganic nitrates.. اللى بيوســـع ال vessels هـــم ال organic ... و ال inorganic ملهومش قيمة .. inactive ..

الجملة دى لو عدت على الناس و مأخدوش بالهم منها كان ممكن يختاروا ال inorganic .

عندنا 3 ادوية هنحفظهم :

1-Iscosorbid mononitrate

2- Isosorbid Dinitrate

3- Glyceryl Trinitrate و ده اشـــهر واحـــد فيهم و اختصاره GTN و برضه بيســـموه حاجه اشـــهر و هى Nitroglycerin.

دول اشهر 3 أدوية ف المجموعة دى بيستخدموا لعلاج الذبحة .

:pharmacokinetics

1-دول بيتاخـــدوا بكذا طريقـــة .. ممكن يتاخـــدوا buccal .. ممكن oral و ممكن على شـــكل مرهم او لازقه

عـــلى الجلد ... و من حســـن الحـــظ انه بيُمتص مـــن كل الاماكـــن دى ... مـــن الbuccal mucosa و من ال git و من الcaecum ...

ســـمعتوا عن دوا قبل كده بيمتص عن طريـــق الجلد ؟ صـــح .. الorganophosphorus compound .

... فيـــه واحـــد كـــمان .. cortisol طبعا بـــس ده للمتقدمـــين شـــوية :v .. برافـــوا .. الhyoscine .. كان بيتحط transdermal patch عشان يمنع الmotion sickness ...

-2بيحصلهـــم extensive first pass metabolism.. يعنى لما باخـــد 90% oral dose منه بيتكر و يتبقى 10% ... ســـمعتوا عـــن الoral bioavailability ... مين فاكـــر how to overcome ؟ .. أديه oral بـــس بجرعـــة كبيرة اوى ... عشـــان اعـــوض ... و الحل التـــانى انى اديه بطريقـــة تانية بقى .. تحت اللســـان مثلا عشان اتجنب الfirst pass metabolism.

-3بعد ما يحصلـــه metabolism ف الliver بيحصله conjugation مـــع الglucuronic acid و بينزل ف الurine .

:Pharmacodynamics

اهـــم حاجه ان molecule الnitrate ده يحصل منـــه release لactive radicle هو الNO ... اللى بيسموها عندنا denitration.

مـــين فاكر الNO ده كان بيعمل ايـــه ؟ .. بيعمل activation لانزيم اســـمه guanylate cyclase يحول الGDP ل C-GMP...يعمـــل ايـــه الC-GMP؟ ... يعمـــل relaxation لـــكل الsmooth muscle fibers .

أى SM يزيد فيها الC-GMP معناها ان الCa بقى قليل فيها .و لما الCa يقل يعمل :

1-Dephosphorylation of myocin light chain .. يعنى باختصار الكالسيوم مبقاش شغال .

2- inhibition of platelet aggregation.

تعرف تألف الdephosphorylation ده هيعمل ايه ؟

هيعمـــل VD – و يعمـــل bronchodilatation - و يعمـــل uterine relaxation - و يعمـــل relaxation of intestinal smooth muscles.

فكـــر معايا كـــده الـــدوا ده بيعمـــل bronchodilatation ... يبقى نظريـــا " و ليس عمليا" اســـتخدمه ف حالات ايه ؟ bronchial asthma.

*بيعمـــل relaxation لـــلintestinal SM و لـــلbiliary و للureteric .. يبقى اســـتعمله ف ايه ؟ .. فالcolics.

*بيعمل uterine relaxation .. فاستخدمه ف حالات الcontraction ring of uterus.

طب ليه مع الnitrate بندى aspirin مع ان الnitrate لوحدهم بيinhibit ال aggregation؟

لان الaction ده مش كافى لوحده انى امنع الplatelet aggregation.

عشـــان يحصـــل release of NO مـــن الNitrate محتاجـــين enzyme اســـمه Glutathione S transferase .. الانزيم ده عشـــان يشـــتغل محتاج حاجـــه اســـمها sulfhydryl group اللى هى ال-co

enzyme يعنى ..

مشكلتنا ايه بقى ؟

ان لما بيحصل الكلام ده .. الSH بيحصلها depletion .. بتستهلك ... فممكن ييجى وقت من الاوقات آخد الNitrate و ميشتغلش ... هيكون بسبب ان مفيش SH group تانى .و بالتالى مش هيطلع NO و مفيش VD ... اسمها ايه دى بقى ؟ اسمها Nitrate tolerance .

ازاى امنعها او اعالجها ؟

جربوا يدوا ادوية فيها SH group .. منفعش . لان كل الSH donors بيروحوا على الliver ..

الفكرة التانية ان انا اخلى فيه فترة زمنية كافية ما بين جرعة الNitrate و الجرعة اللى بعدها ... بحيث ادى فرصة للجسم انه يregenerate الSH ... لقوا ان فترة من 8-10 ساعات فترة كافية جدا عشان يحصل الgeneration. كان زمان بيقولك اديله اسبوعين ووقف اسبوعين .

1-الNitrates are mainly veno-dilators... و شوية arterioles ... يعنى بيوسعوا الveins اكتر من الarteries .. و بيوسع الbig vessels أسرع من الsmall و بيوسع الnormal vessels اسرع من الatherosclerotic vessels.

يعنى لو بصينا ف الكتاب هتلاقيه بيقول انه بيوسع الbig normal veins .

حد يقولى بقى ايه الحلو و الوحش لما نعمل veno-dilatation .

* ف الveins لما بيحصل dilatation يبقى قللنا الvenous return .. و بالتالى الend diastolic volume قل و بالتالى قللنا الcontractility يعنى القلب مش محتاج يcontract جامد يبقى قللنا الcardiac work .. ولما نقلل الwork يبقى قللنا الmyocardial Oxygen needs. كتاب القسم كاتب حاجه جميلة اوى ..بيقلل الpressure on subendocardial coronaries .. هو لما القلب ينقبض .. فيه شراين ماشية جوا الendocardium نفسه .. بيسموها subendocardium ... لما القلب ينقبض يحصل pressure على الvessels دى فلما قللت الcontractility قللت ال pressure عليهم .. مفهومة ؟

* العيب بقى ؟ انك عملت مشكلة اسمها postural hypotension.

* يعالج ايه كمان ؟ .. قللت الpreload يبقى بتعالج الcongestive heart failure.

طب وسعت الشرايين .

* عملت artetio-dilatation فقللت الresistance يعنى قللت الafterload يعنى قللت ال cardiac work و عالجت الangina .

* بس غصب عنى حصل مشاكل .. الضغط قل .. و لما الضغط قل حصل reflex tachycardia.. وحشة .. ليه ؟

قللت الcardiac work و ف نفس الوقت قللت فترة الdiastole ف القلب ملحقش يملى .

طب اخبار الcoronary... وسع ولا لا؟

على حسب .. لو هو normal .. هيوسع .. لو هو atherosclerotic coronary مش هيوسع .

ف الكتاب فيه صورتين لvessels واحد atherosclerotic اللى فيه مربعات سوداء ده و اللى جنبه

normal vessel.. دول اسمه big vessels ... بص كده لما بدى الnitrates بيحصل ايه ..

يا ترى الatherosclerotic vessel هوا اللى بيوسع ولا الnormal vessel؟

الnormal ... ففيه سهم داخل جوا الnormal vessel ... فالvessel ده لما توسعه فانت بتودى ده للمكان الischemic عن طريق collaterals.. يعنى انت بتودى الblood للحتة اللى فيها ال ischemia مش عن طريق الcoronary البايظ اللى فيه atherosclerosis انت بتوديه عن طريق collateral circulation.. دى بيسموها ف الباطنة redistribution.. يعنى كأن انا قدرت اوصل الدم للمكان الischemic عن طريق غير مباشر .. عن طريق ان انا وسعت الcollaterals و عملت ما يسمى بالredistribution of the coronary blood flow .

الحاجات الوحشة:

1-الدوا ده بيوسع الmeningeal BV فيعمل headache ... بس على فكرة لما العيان ييجى يقولى انا باخد الnitrates بيجيلى صداع فده كويس ... لان معناه انه شغال ... اقوله خد اسبرينه ولا حاجه .

2-بيوسع الretinal BV فيعلى الIOP

3- هيوسع الcutaneous BV فيعمل flushing

4- هيوسع الperipheral BV فيعمل postural hypotension ويعمل syncope يعنى إغماء.

5- هيقلل الBP فيعمل وراها reflex symp. Stimulation .. فيعمل tachycardia سيئة جدا عشان قللت الcardiac work و قللت زمن الdiastole ... و الحل انك تحط مع الnitrate دوا يقلل الHR .. يعنى يا Beta blocker يا واحد من الCa channel blockers اللى قلناهم .

طب هو لو انا اديت Beta blocker او Ca channel blocker لواحد ف angina ... يعمل ايه ف الHR؟

هيقل ... طب أخبار الdiastole ايه ؟ .. يزيد ...طب دى حاجه حلوة ولا وحشة ؟

حلوة عشان لما الdiastole يزيد الfilling of the coronary يزيد ... بس وحشة .. عشان لما ال diastole يطول القلب هيملى دم اكتر فالEnd Diastolic Volume هيزيد .. فالقلب هيعمل مجهود عشان يضخ دم .

طب ايه الحل ؟ الحل انى ادى ال2 مع بعض .. كل واحد فيهم يصلح عيب التانى .. يعنى ادية مثلا propranolol مع nitrate .. الcombination دى حلوة واحد يعمل bradycardia و التانى يعمل reflex tachy.

طب verapamil مع nitrate ... ايه رأيك ؟ نفس الحكاية .

طب شوف اللى جاية دى ... Nitrate مع Nifedipine .. ايه رأيك ؟ حلو ولا وحش ؟ الNifedipine بيوسع الشرايين زى الNitrate .. فالاتنين هيعملوا hypotension followed by severe reflex tachycardia .

الفكرة ان مينفعش 2 brady مع بعض او 2 tachy مع بعض .

6-tolerance.. عشان مبديش فرصة يحصل regeneration of SH ..

امال يعنى ايه cross tolerance دى ؟ يعنى انا باخد Nitroglycerine .. لو أخدت Isosorbid Dinitrate مش هيفرق ف حاجه لان الاتنين بيشتغلوا بنفس الطريقة .

الحل بتاعها : -Nitrate free interval .. حوالي من 8-10 ساعات

- الحل بتاع زمان .. alternate every 2 weeks ... اســتعمله اســبوعين و اوقفه اســبوعين .. اســتعمل دوا تاني يعني .

7- مش عارف حد فيكم فاكرها ولا لا .. Met-Hb.. يعني ايه ؟ ايه الفرق بين الHb و الMet-Hb؟

الHb فيــه ferrous iron بيعرف يشــيل oxygen ... لو حصل oxidation لـــ ferrous لferric iron يبقى ده اســمه met-Hb .. ايه مشــكلته ؟ مبيشــيلش oxygen ... ايه رايــك ف الaction ده ف عيان عنــده ischemia .. حلو مش كده ؟ لا طبعا ده ســئ جــدا.. هيعملــه more ischemia هيقلل ال oxygen supply بتاع الجسم .

الــلى بيعمل كــده الNitrites أكتر بكتــير اوى مــن الNitrates .. يعنى يــا ريت تكتب جنبهــا كده ان ال met-Hb ده side effect مشهور اوى مع الNitrites..

8- Hypersensitivity اى دوا ف الدنيا أخدته يعمل allergic reaction .

9- عليهــا خــلاف منذ عشرات الســنين .. ان الادويــة دى ممكن تتفاعل مــع aminesموجودة ف جســم البنى آدم و يــدونى مركبات اســمها Nitrosamine .. يعملوا ايــه ؟ دول Carcinogenic .. لحــد انهارده النقطة دى عليها خلاف .. بس نمشى زى الكتاب .

الكلام اللى جاى بعد كده تقريبا اتقال كله ..

:Actions

على الCVS

مــين يفكرنى ؟ كان بيعملــوا ايه على الCVS .. لمــا أقولــك what is the effect of Nitrates on the CVS ? يبقى هتتكلم عن كام حاجه ؟

*بيعمل ايه على الHeart

*بيعمل ايه على الBV

*بيعمل ايه على الArterial pressure

نبدأ واحده واحده كده ... سيبك من القلب دلوقتى ..

1- عمل ايه الدوا ده على الBlood vessels ؟

عمــل VD .. لمــين ؟ لــلveins اكتر مــن الarteries و big اكــتر مــن small و normal اكتر من atherosclerotic.

عمــل ايــه عــلى الcoronary blood vessels .. وســع ولا موســعش ؟ عــلى حســب .. لــو هــو atherosclerotic مــش هيوســع و لــو normal هيوســع ... و عمــل حاجــه حلــوة اوى اســمها redistribution ... طيب

عمــل ايــه ف الarterial blood pressure... قلــل الsystolic ولا الdiastolic ؟ الاتنين .. طب مين أكتر؟ الsystolic عشــان قلــل الvenous return و بالتــالى الcardiac output و ف نفس الوقت وسع الشرايين و قلل الTPR .

طب عــلى الheart ايه بقــى ؟ هل الNitrates ليــه تأثير مباشر عــلى القلب ؟ لا ده كل شــغلها عبارة عن

reflex action لما بيحصل hypotension.... كلام كله متكرر .

كتـــاب القســـم بقـــى .. كاتـــب نفس الـــكلام .. مـــش هقولك غـــير الحاجـــات الجديدة يعنـــى تحت عنـــوان ال blood vessels كاتـــب نفـــس الـــكلام كله اتقال قبل كـــده ما عدا بس ممكـــن واحده .. نمـــرة d ... لو حصل meningeal vasodilatation و headache يبقـــى دى good sign ... لـــو مجابليش صداع يبقى انا عندى مشكلة ان الدوا ده مش شغال او حصل منه tolerance زى ما قلنا .

عرفنـــا الretinal و الcutaneous blood vessels ... هـــو بس كاتب حاجـــه ف الcutaneous.. قالك لما بيوســـع ال bv of the skin of face and chest بيسموها nitroid reaction ... أى حاجه flushing كده بيقولوا عليها بتعمل ما يسمى بالNitroid reaction .

الpulmonary VD مـــش مهـــم اوى بس هو مـــن ضمـــن الvessels اللى بيوســـعها الpulmonary vessels.. فبيقلل الpulmonary pressure .

-2 على الheart

كل الـــكلام اتقال مش هنضيـــع وقت بقى .. بيقلـــل الcardiac work .. و هـــو veno-dilator فبيقلل ال preload و الcontraction و بيوســـع الشرايـــين شـــوية فبيقلـــل الafterload و يعمـــل reflex action أصلحه بأنى احط معاه beta blocker او verapamil .

-3 الضغط قلناها

-4spasmolytic على الsmooth muscles قلناها

-5 ممكن ينشط الRespiratory center بالreflex action

عن طريق الchemo-receptor بالكيميا بتاعته او فيه ناس بتقول عن طريق ال-baro receptors عشان الضغط بيقل شوية

Therapeutic uses of Nitrates & Nitrites

-1 المجموعة دى اساسا بتعالج الangina.

يا ترى هتعالج stable ولا unstable ولا تعالج variant ؟ و اللى يقولى يقلى الهدف منها ايه ؟

-1تعالـــج الstable صـــح .. و الهدف منها ؟ الهـــدف منها مش انى اوســـع الcoronary .. الهدف انى اقلل ال cardiac work .

-2الunstable؟برضـــه بـــس معاها الـــلى ربنا يقـــدرك عليه اديهولـــه .. حاجات تقلـــل الwork و حاجات توسع الشرايين و aspirin ..

-3 يـــا تـــرى تعالج الvariant ولا لا؟ المشـــكلة كانت VC ف الcoronary و الادويـــة دى بتعمل VD و ال coronary ده سليم .. مش atherosclerotic .

يعنى بيعالجوا كل أنواع الangina .

العيـــان اللى عنده angina ده ممكن تشـــوفه ف حالة اســـمه acute attack .. و ممكن تشـــوفه ما بين ال attacks ... العيـــان بيكـــون عايـــز prophylaxis .. وقايـــة .. و الوقاية خـــير من العـــلاج :v ... فيه منها نوعين.. immediate و long term prophylaxis.

يعنـــى ايه بقـــى ؟ عيـــان الattack ده اتخانق ولا عمل مجهـــود كبير فدخـــل ف الوجع بتاع الذبحـــة .. ياترى ينفع ادبله Nitrate ولا لا ؟

الacute attack عايـــز دوا يشـــتغل بسرعـــة ... يعنى يا اما تحت اللســـان يـــا امـــا buccal ... يبقى أقول للعيان لمـــا يجيلك وجـــع الذبحة لو معـــاك اقـــراص الNitroglycerine حـــط واحد تحت اللســـان و خليك قاعد او ادبله buccal spray

الميزة ف الsublingual ايه ؟

انـــه rapid عشـــان داخل عـــلى الsystemic و كمان بتجنـــب الfirst pass و لو بـــدأت ادروخ و اصدع و جلـــدى يحمـــر .. اتخلص من الـــدوا بانى ابلـــع القرص عشـــان هيتكسر ف الكبد فمـــش هيحصل مشـــكلة .. يبقى ينفعنى ف الacute attack.

ليه مينفعش ف الaccute attack أدى Nitrate IV ؟

ده سؤال ساذج يعنى مفيهوش علم ... عشان العيان مش هيقدر يديها لنفسه بس كده :v

تعالى بقـــى للوقاية prophylaxis بتهيـــألى مفهومة ... أنا عايـــز امنـــع الattacks of angina .. فهدى دوا مـــش مســـتعجل عليـــه .. فهديـــه oral و عندنـــا حاجـــه ظريفـــة اوى اســـمها sustained release preparation الهـــدف منهـــا ايـــه ؟ انى اخـــلى الlevel ف البلازمـــا ثابت ميعـــلاش و يقل و عشـــان بدل ما اديله كل 6 ساعات مثلا يبقى كل 12 ساعة .

ممكـــن كمان اديله عـــن طريق الجلـــد , هناخد دلوقتـــى ان النيتروجليسريـــن ممكن تتاخد عـــن طريق patch تتحط على الجلد .

العيـــان بقـــى ييجـــى يحرجك احـــراج .. يقولـــك احط اللاصقـــة دى فين بقـــى ؟ بيبقـــى متوقع منك انـــك تقوله حطـــه على القلـــب .. و يقعد ينشـــن قـــدام المراية و يشـــوف القلب فـــين بقـــى .. مـــش لازم كل ده هو ممكن يحطهـــا ف اى مكان ..بشرط ان المـــكان ده ميكونش تحتـــه subcutaneous fat.. لان وجـــود الfat بيقلل الامتصاص يعنى ممكن فوق الكتف .

ايه بقى immediate prophylaxis دى ؟

بالضبـــط .. العيـــان ده هيعمل حاجه متأكـــد انها هتعملـــه attack .. يعنى مثـــلا دخل العمارة لقى الاسانســـير عطـــلان يبقـــى هيطلـــع على الســـلم فقبل مـــا يطلـــع يقـــوم مطلـــع حبايـــة النيتروجليسريـــن و حاططها تحت اللســـان .. يبقـــى الimmediate prophylaxis دى يعنـــى باخـــد الـــدوا تحت اللســـان 5 minutes before exertion .. قبل ما اعمل المجهود.

تعـــالى بقى للكتـــاب . Nitrates عالجـــوا angina و قصة طويلـــة ..و ايه تـــانى ؟ Heart failure صح .. الهـــدف منهم ايه ف الheart failure ؟ يوســـع الveins mainly فيقلل الpreload فالقلب يتحســـن شـــغله شـــوية .. طب بص كـــده ف الكتـــاب هتلاقـــى ف الtherapeutic uses .. مكتوب ثمـــرة واحد all types of angina pectoris و مكتوب الmechanism بتاعه .

الاســـتعمال الاولانى ف الacute attack . بيســـتخدم الrapid acting preparations الـــلى هـــى immediate prophylaxis .. بنستخدم النيتروجليسرين او الIsosorbid Dinitrate .

:precautions

مهمة جدا يا جماعة ... الprecautions للعيان اللى بيحط قرص تحت اللسان ده :

1- لازم يبقـــى قاعـــد , in a sitting position يعنـــى تقولـــه اول ما تيجـــى تاخد الدوا اقعـــد .. لما يقعد بيقلل احتمالات ان يحصل postural hypotension و الsycope

2- اول ما تحس ان الوجع خف ابلع القرص او تفه .. عشان اتجنب ان يحصل adverse effects .

الاستعمال التانى ف الlong term prophylaxis.. استعمل الlong acting preparations .

عـــلى فكـــرة ال3 أدوية الـــلى موجوديـــن عندك دول هـــم الـــلى ممكـــن يشـــتغلوا long acting .. اللى هم Nitroglyecerine و الIsororbid mono وDinitrate بيتاخـــدوا sublingual و فيـــه ممكـــن منهم حاجات تتاخد oral او sustained release .

:precautions

بقولوا خد الاقراص دى عشان الوقاية على المدى البعيد ... خلى بالك من الprecautions .

1- 8-10 ســـاعات مفيهومـــش Nitrates او بالنظـــام القديم اســـبوعين و اســـبوعين .. الهـــدف انى اتجنب ال tolerance .

2- اوعـــى توقـــف الNitrates فجـــأة .. لان لقـــوا ان بعـــض النـــاس عندهـــم حاجـــه اســـمها Nitrate dependence .. عايزيـــن يقولوا من المصطلـــح ده ان العيان محتاج دايما Nitrate عشـــان الcoronary بتاعه يبقى واســـع فلـــو عملـــت sudden withdrawal هيحصل نـــوع مـــن الrebound .. لو وقفته فجأة هلاقى الcoronary ضاق اوى فيدخل ف sever angina او infarction .

يبقـــى زود الـــدوا ده مـــع الادويـــة الـــلى ممنـــوع توقفهـــا suddenly . ايه هـــم بقـــى ؟ cortisol كل ما طولت اســـتعماله كل ما طولـــت الwithdrawal بتاعـــه .. ايه كـــمان ؟ clonidine .. يعمل rebound hypertension.. ايـــه كـــمان ؟ أهـــم واحـــد الbeta blocker.. ايـــه كـــمان ؟ أى حاجـــه بتتاخـــد IV infusion تقريبـــا تقريبا يعنـــى .. زى النورادرينالـــين و الdopamine و غيره ... حط بقـــى معاهم انهارده الNitrates.

3-اوعـــى تاخـــد double dose.. يعنى لو العيان ده بياخد الدوا كل 12ســـاعة و نسى ياخـــده الصبح ميجيش بالليل بقى ياخد double dose.. لا ينسى خلاص الجرعة اللى ضاعت دى مش مهم ...

4- متســـتعملوش بعـــد الexpiry date مش هيشـــتغل .. تعرف ازاى انه شـــغال بالمناســـبة ؟ الصداع و تعرف حاجه كـــمان بقى بالمـــرة .. بيلســـع يعنى لما يحطـــه تحت اللســـان يبقـــى فيـــه burning sensation .. فتقول للعيان لو حطيت القرص تحت لسانك و لقيته مبيلسعش يبقى الدوا ده باظ .

5- الاخـــيرة بقـــى Not combined with sildenafil.. حـــد يقـــولى ليه بقـــى .. ليه مينفعـــش أدى ال sildenafil ف عيـــان بياخـــد Nitrate ؟ فاكرين الsidenafil ده كان بيشـــتغل ازاى ؟ كان بيinhibit ال phosphodiesterase فـــكان يعلى اوى الC-AMP ... امال الNitrate بيشـــتغل ازاى ؟ بيزودوا تكوين الC-AMP.. حتـــى كانوا زمـــان بيعملوا الفياجرا عشـــان تعالـــج الangina .. مينفعش الاتنين مـــع بعض .. و على فكرة حصلت وفيات نتيجة الNitrates مع الviagra .

كان زمـــان الفياجـــرا دى موجودة ف العالم كله و بيتســـمع عنها اســـاطير و حاجـــات كده و ممنوعـــة تدخل مصر .. فانـــا كنت شـــغال زى الفـــل فاول ما صرحـــوا انها تدخـــل بدأت الاقـــى ف الوفيات وفاة شـــخص عشـــان اخد فياجـــرا .. وفـــاة 2 وفاة مش عـــارف كام .. لدرجة ان حـــد لقيته بيقول الجماعـــة دول ماتوا من الفرحـــة :V .. اللى حصـــل ان الاتنـــين مـــع بعـــض عملـــوا hypotension جامـــد , followed by tachycardia

arrhythmias & angina و قول كل اللى انت عاوزه .

2- بيعالجوا الcongestive heart failure ... عرفنا الهدف بقى .. بيقلل الpreload اساسا و شوية الafterload و ده بيقلل الcardiac work و الpulmonary congestion .

الاستعمال نمرة 4و 5 و 6 اتقال .. استعمالهم كsmooth muscle relaxant سواء بقى بنتكلم على colics على asthma على contraction ring of the uterus .

الاستعمال نمرة 7 بستعمل فيه الNitrites مش الNitrates .. حاجه اسمها cyanide poisoning... الهدف فيه انى اعمل met-Hb.. يعنى عشان اعالج الcyanide محتاج العيان يجيلوا met-hemoglobinaemia. و اللى بيعمل كده كويس اوى هو الNitrites .

نرجع بقى للاستعمال نمرة 3

3-Nitroglycerine I.V infusion

1-in acute myocardial infarction .. الهدف منه برضه انى أقلل الcardiac work اقلل ال preload و الafterload فالقلب المجهد ده و اللى عمال يشتغل بشكل مبالغ عشان يعوض ضعفه يهدى شوية .

- سمعتوا ايه تانى بيتاخد ف الacute myocardial infarction ؟ صح beta blocker .

2- ممكن أديه برضه ف الacute pulmonary oedema .. اللى بنسميها acute left ventricular failure ..

- سمعتوا ايه تانى بيتاخد ف الacute pulmonary oedema؟ ايوه aminophylline و furosemide .. loop diuretics مهمة اوى .

3- ممكن كمان ف الrefractory heart failure .. يعنى جربت باقى ادوية القلب مش لاقى نتيجة فبضطر اعمل veno-dilatation عشان اقلل الpreload و الpulmonary congestion.

4- ف الcoronary bypass surgery .

5- حاجه اسمها controlled hypotension .. دكتور التخدير بيقلل ضغط العيان بمزاجه عشان يقلل النزيف ..ف عمليات مشهورة اوى .. زى التجميل و عمليات المخ و الاعصاب اللى بيكون فيها نزيف كتير اوى و ممكن يكون الجراح بيشتغل بميكروسكوب فمش عاوز bleeding اثناء الشغل بتاعه .

6- هنزود دى .. الemergency hypertension .

-ايه تانى بيتاخد ف الemergency hypertension ؟ furosemide ايه كمان ؟ labetalol .. ايه كمان ؟ selective B1 agonist .. ايه كمان ؟ trimethaphan .. و معاهم بقى ال Nitroglycerine I.V infusion .

عيوب الNitrates و الNitrites.

بتهيألى و الله أعلم ان كله اتقال ..يعنى

1- headache و flushing و زيادة الIOP .

2- postural hypotension و syncope.

3- Hypotension وراها reflex symp. Stimulation هتعمـل tachycardia .. و هتـزود ال cardiac work و تقلـل الcardiac filling اثنـاء الdiastole .. و انـا هنعهـا عـن طريق beta blocker .

4- يحصـل tolerance بـين الNitrates و بعضها او بـين الNitrates و الNitrites عرفنا السـبب depletion of SH group و عرفنـا الحـل Nitrate free period مـن 8 ل 10 سـاعات او alternative use اسبوعين و اسبوعين ما بينهم و بين دوا تانى .

5- coronary dependence عشـان كده مينفعـش اوقفه فجأة هيحصـل rebound coronary VC.

6- hypersensitivity زى اى دوا.

7- met-hemoglobinaemia خصوصا بالNitrites .

8- حكاية انهم Nitrosamines و Carcinogenic و كل ده اتقال قبل كده ؟.

خبر جميل بقى .. الpreparations مش عليك فيها doses ولا onset ولا duration

1-Glyceride Trinitrate

انـا عايزك تعـرف الآتى .. انـه بيتاخـد sublingual .. وانت عـارف كويـس اوى ان الsublingual ليه مزايا انـه بي avoid الfirst pass و بيتاخد ف الacute attack و الimmediate prophylaxis .. ولو ظهر side effect ولا حاجه تقدر تتخلص منه .

نفس الدوا اقـدر آخده عن طريـق buccal spray .. و كذلك عن طريـق oral sustained release .. بس له low oral bioavailability عشان الmetabolism بتاعه عالى اوى ف الliver .

الGlyceride trinitrate بيـدى dinitrate و ده برضـه بيشـتغل يعنـى كأنـه بيدينـى active metabolite ...

بيتاخد ف الlong term prophylaxis.

الطريقـة الرابعة انـه بيتاخد transdermal .. بيبقى للnocturnal prophylaxis .. عشـان سـاعات العيـان بيجيلـه angina و هو نايـم ممكـن مـن الischemia .. بديهوله على شـكل ointment او transdermal patch .. عرفنـا بحطهـا ف اى حته مفيهاش fat .. سـؤال بقى .. هفضل لابسـها على طول ؟ لا هلبسـها شـوية و اقلعها شـوية .. طب اقلعها قد ايه ؟ من 10-8 ساعات عشـان ميجيليش tolerance .. طب البسـها امتى ؟ البسـها و انـا نازل الصبـح ولا وانا راجـع بالليل ؟ هـى الattack بتيجى مع الشـغل و المجهود يبقى البسها الصبح و انا نازل الشغل .

الطريقة اللى بعد كده هى الI.V infusion

2-Isosorbid Dinitrate

ده بيتاخـد sublingual و buccal spray و كمان على شـكل chewable tablet .. العيان بيمضغه .. و بيتاخد oral و ده فيه منه عادية و منه sustained release .

و ده useful for long term prophylaxis

3-Isosorbid Mononitrate

ده فيه منه tablets بيتاخد sustained release .

عشان تفتكره mono يعنى بطريقة واحده اللى هو v: oral .

(Angina Pectoris (2

سلام عليكم ورحمه الله

النهارده ان شاء الله هنكمل ال Angina , هنتكلم عن ال antianginal drugs

اتفقنا اننا عندنا 3 مجموعات مهمه في علاج ال Angina :

*المجموعة الأولى : خلصناها امبارح وهي مجموعه ال Nitrates

*المجموعة الثانية: اللي هنتكلم عليها النهارده ان شاء الله هي ال Ca channel blockers (CCB)

*المجموعـــة الثالثة : هـــي ال B-blockers اللي ســـمعنا عنها في ال autonomic, هنركـــز بقى على دورها في علاج ال Angina

*فيه مجموعة تانية اسمها New drugs :

Nicorandil

trimetazidine

Ranolazine

هنتكلم عن كل واحد فيهم كلمة صغيرة إن شاء الله.

عندنا مجموعه أدويه اسمها الأدوية المساعدة اللي اسمها ال

Adjuvant drugs

من أهمها مجموعة أدويه اسمها Antiplatelet drugs

مشـــكلة ال unstable angina ســـببها ال atherosclerosis بتعـــرض العيـــان ل platelet aggregation فلازم ادي للعيان دوا Anti-platelet drug.

هناخدها بالتفصيل في ال Blood pharmacology , بس من اهمها ال Aspirin .

Ca channel blockers

اللي يحب يتابع معانا في الكتاب موجوده صفحه 136

في ناس بتسميهم ال CA antagonist بس أهم اسم بالنسبه لنا هو ال CA channel blockers

ال Origin بتاعها . they are synthetic drugs :

:Chemistry of CCBs

ال chemistry بتاعتها , على حســـب ال Chemistry بنقســـمها لمجموعتـــين , بناء على ال : chemical structure

1- مجموعه اســـمها Dihydropyiridine بيســـموها اختصـــارا ال DHP . وهتلاقي مكتـــوب جمبها ان ال Main action بتاعها بتعمل VD أكتر بكتير جدا من Myocardial depressant.

هنسمع إن شاء الله التفاصيل دلوقتي لكن افتكر ان المجموعه دي اساسها VD

نرجع نقسمها على حسب ال duration إلى:

.a. Long acting: Amlodipine

ده أطول دوا ca channel blocker , بيقعد فتره طويله جدا

b. Intermediate acting: زي دوا اسمه Nifedipine , Nitrendipine

Nifedine دوا مشـــهور جدا في الســـوق وكان منه زمان مركب اســـمه Adalat كان العيان المصري يجي يقولك انا عندي ضغط وباخد عدلات :V

دوا مشهور اوي ويمكن اشهر واحد في المجموعة .

c. Short acting: زي دوا اسمه Nicardipne , Nimodipine

كلهم اخرهم Dipine واي حاجه اخرها dipine بتوسع الشرايين .

2- تاني مجموعه اسمها Non-dihydropyridines

فيها دواين مشهورين اوي اسمهم Verapamil & Diltiazem

وده ال Main action بتاعـــه بيقفـــل ال ca channel في ال heart اكـــتر بكتير جدا مـــا بيقفلها في ال Blood vessel

تلاقـــي في كتاب القســـم جمـــب مجموعه ال D.H.P راســـم قلـــب صغـــير وجمبـــه Blood vessel كبير , عاوز يقولك يعني ان ال main action على ال Blood vessel اكتر من ال heart

وجـــه في مجموعه ال Non D.H.P راح راســـم قلـــب كبير و blood vessel صغـــير , بيوضح ان ال main action اكتر على ال .heart

نيجي نتكلم على ال Pharmacokinetics

:Pharmacokinetics

كلام سهل جدا جدا هتلاقيه موجود في جدول كده و مش عاوزك تحفظ أي ارقام فيه.

-اللي عاوزك تعرفه ان كلهم are lipid soluble

كلهم بمعنى ايه يعني ؟ ,, انا عندي 3 أدوية كبار ال Verapamil , Diltiazem & Nifedipine

ال verapamil is more lipid soluble اكتر من ال Diltiazem

,, وال Diltiazem اكتر من ال Nifedipine

مفهومه ؟,, يعني اكتر واحد lipid soluble هو ال verapamil وأقل واحد هو ال Nifedipine

-بما انهم كلهم lipid soluble يبقى كلهم well absorbed orally

مش محتاج تحفظ ارقام ..

-ال bioavailability , في ال Nifedipine عاليـــة شـــويه وفي ال verapamil قليلـــه , حـــد عنـــده تفسير ؟

مـــع إن ال more lipid soluble verapamil يعنـــي بيمتـــص كويـــس اوي orally ومتوقـــع ان ال bioavailability بتاعتـــه عاليـــة , لكـــن لا ,, لان جـــزء كبير منـــه بيتكـــسّر في ال liver اللي هي اســـمها first pass metabolism

ال first pass metabolism واضـــح بقـــى , في ال verapamil عـــالي , وفي ال Nifedipine قليل وال Ditliazem متوسط .

-كلهم بيمسكوا في ال plasma protein , ويمكن اكتر واحد بيمسك هو ال verapamil .

ايـــه لازمـــه الكلام ده بقـــى .. لمـــا اقولـــك ان ال verapamil بيمســـك جامـــد في ال plasma protein هتفيدني في ايه ؟

هتبتدي تفكر في ايه ؟ ,, ايوه في ال drug interactions . ,,لانه can displace other drugs.

سواء كان ال warfarin او غيره زي ما هنسمع ان شاء الله .

كلهم مصيرهم واحد , they are metabolized by liver , ال main fate بتاعهم

ممكن جزء منهم ينزل في ال urine , وجزء في الbile ,, لكن ال main fate بتاعهم

metabolized by hepatic microsomal enzymes . فرقت معايا حاجه دي ؟ ..

يبقى لو اتاخدوا مع ال inhibitors هيقل تكسيرهم , ولو اتاخدوا مع ال inducers هيزيد اوي .

-ال T1/2 متهمناش دلوقتي خالص .. مش عاوزك تحفظ ارقام .(هناخدها في ال general)

كل ده مقدمه في ال pharmacokinetics وان شاء الله الكلام سهل اوي .

:Pharmacodynamics

نيجي بقى لل pharmacodynamics ,

ال drug بيشتغل ازاي , حاجه مهمه اوي ,

ال mechanism of action بقـــى ,, مش محتاج اقولك ال Ca channel blockers بيشـــتغلوا ازاي .

واضح كده انهم بيقفلوا ال ca channels , نيجي بقى للاسئله المهمه :

*ياترى بيقفلوا انهي نوع من ال ca channels ؟ أنا كان عندي نوع اسمه :

1- ال ligand gated ca channels الـــلي كان بيشـــتغل لمـــا β1 يشـــتغل فبيزيـــد ال adenyl cyclase وبيزيد ال c-AMP .

2- نوع تاني اسمه voltage gated Ca channels :

هما بيقفلوا انهي نوع بقى ؟ ال voltage gated ca channels

كلكم فاكرين من الفسيولوجي ان ال voltage gated في منهم أنواع؛

هما بقى بيقفلوا بالتحديد ال L-type ca channel

يبقى لما اقول ال mechanism of action :

they block voltage gated ca channels وبالتحديد ال L- type

*المعلومه التالته بقى هما بيقفلوا ال ca channels من برا ال membrane ولا من جوا ؟

يعنـــي هما بيقفلوا ال ca channel مـــن برا ال membrane ولا بيعدوا جـــوا ال cell membrane وبيقفلوا ال channel من جوا

لو تاخد بالك ان كلهم lipid soluble بيعدوا ال cell membrane ويقفلوا من جوا .

الـــلي عـــاوز يعـــرف بقـــى ان ال ca channel دي معمولـــه مـــن 4 subunits , (α1 , α_2, γ, δ) ..ال nicotinic Receptors بتـــاع زمـــان في الAutonomic كان معمول مـــن 5 subunits , كان في 2 alpha بردو , بس كان في واحد اسمه beta , gamma & delta .

ال Ca channel blockers مكتـــوب انه يblock ال alpha subunit بتاع ال ca channels ولو انت بقى عاوز تبقى ادق تقول بيمسكوا في ال α1

*بيقللوا اوي المر بتاع الcalcium , فبيقللوا الCa entry

على فكره –عشـــان بس لو تســـألت في الشـــفوي_ في ناس بتعتــبر ال α1 دي هـــي ال receptors بتاع ال Ca channel blockers .

أنـــا مش محتـــاج اقولك ايـــه اللي هيحصـــل خالص .. انـــت تقولي كـــده لمـــا اقفـــل ال ca channels وقبل دخول الكالسيوم هيحصل ايه ؟

الكالســـيوم لـــو دخل عـــلى ال heart بيعمـــل ايـــه ؟ عـــلى ال blood vessels هيعمل ايـــه ؟ لودخل على اماكـــن تانيه زي الbronchi مثـــلا هيعمل ايـــه ؟ او uterus هيحصل ايه ؟ لو زاد مثـــلا في الβ cells بتاع البنكرياس هيحصل ايه للأنسولين ؟ لو دخل في ال platelets ايه اللي هيحصل ؟

الكالسيوم هيعمل ايه في الاماكن دي كلها ؟ ولو انا قفلت دخول الكالسيوم خلاص هيعمل عكسها

مين فاكر الكالسيوم في الcardiac muscle كان بيعمل ايه ؟

* لما بيدخل جوا الcardiac muscles بيزود كل ال cardiac properties .

مـــش بتكلم على دوا ,,انا بتكلـــم عـــلى ال Ca بيعمـــل +ve inotropic , +ve dromotropic يعني بيزود ال conduction , وبردو بيعمل +ve chronotropic يعني بيزود ال H.R

بيـــزود بـــردو ال excitability لمـــا زودت الحاجات دي , بيـــزود بردو معـــاك الmyocardial oxygen need or consumption.

*الblood vessels :

لما بيدخل الكالسيوم في الblood vessel بيعمل ايه ؟

بيعمل contraction مش محتاجه ذكاء , بيعمل v.c of blood vessels

سؤال ..الكلام ده بيحصل في الarteries ولا في الveins اكتر ؟

مـــش عارف خدتـــوا الـــكلام ده في الفســـيولوجي ولا لأ .. بـــس الCa channels موجـــوده mainly في ال arterioles

وقليله اوي اوي في الveins , يبقى اللي بيحصل فيه V.C هو الarterioles وليس الveins .

*على الbronchi , الCa بيعمل ايه ؟

بيعمل bronchoconstriction

*على الGIT بيزود الsmooth muscle motility

*على ال uterus بيعمل contraction

*الinsulin بيعمل release لما بيدخل ca بيعملdepolarization فيعمل insulin release

*على الplatelets بيعمل platelet aggregation .

:Pharmacological actions of CCBs

قولي بقى الpharmacological action بتاع الca channel blockers

عكس الكلام ده ..عد بقى معايا .

1- عمل ايه على الheart :

عملوا –ve chronotropic ,قللوا ال HR , عملوا -ve

dromotropic قللوا ال conduction , عملوا -ve inotropic قللوا ال contractility .

ويقللوا ال excitability وال COP , ويقللوا الmyocardial oxygen need

هنرجـــع للكتـــاب حالا ..بـــس فكـــر كـــده معايـــا , طالمـــا الCa channel blockers بيعملوا كـــده في ال heart خصوصا الverapamil, كان راسم قدامه كده قلب كبير , وB.V صغير .

*قولي انت بقى كده الدوا ده ممكن استخدمه في علاج ايه واية هي عيوبه ومين اللي مياخدوش ؟

تاني ..الدوا ده قلـــل كل الcardiac properties فيقلل ال myocardial oxygen consumption , فيعالج ايه بقى ؟؟ .

صح يعالج الAngina,

الدوا ده هيقلل الHR ويقلل الAV conduction وهيقلل ال excitability بيقى الدوا ده هيعالج ؟

صـــح . الarrhythmia ..خـــلي بالك اننا بنتكلم عـــلى ال arrhythmia في المنهج بتاعنـــا على انها tachy arrhythmia .

هتاخدهـــا ان شـــاء اللـــه في الباطنـــة في منهـــا tachy & brady arrhythmia ,, لكـــن احنـــا في منهجنا بنستخدمها للتعبير عن زياده ولغبطه ضربات القلب .

ده بيعالج الarrhythmia ويقولوا عليه Class 4 ,

class 1 ده كان ايه؟ Na channel blocker وأشهر دوا فيه اسمه quinidine

class2 ... beta blockers

class 3 ... k.channel blockers

class 4 ..ال Ca channel blockers وخصوصا الverapamil

ادي استعمالين مهمين اهو .. عالجوا الAngina والarrhythmia

اومـــال يعملـــو ايه بقـــى في القلب ..افرض انـــا باخدهم مش عشـــان عنـــدي arrhythmia باخدهم عشـــان عندي ضغط او angina ؟ يعملوا ايه على القلب عموما ؟

صـــح ..يقللـــوا الHR يعملـــوا bradycardia ويقللـــوا الAV conduction ,,يبقـــى ممنوعين في انهي عيان ؟

مش محتاجه شرح والله .. ممنوعين في اللي عنده brady cardia واللي عنده AV block

*ايه رأيك احطهم مع الbeta blockers ولا لأ ؟

غلط ..ليه بقى ؟ لانه depressant ال HR قليل وال conduction قليل , هيعملوا مشكله كبيره .

*طب احطهم مع الNitrates ولا لا ؟

خـــلي تركيـــزك عـــلى القلـــب,,الverapamil بيعمـــل brady وال nitrate بيعمـــل reflex tachy يبقى لو الاتنين مع بعض ؟ يبقى الاتنين مع بعض حلوين بيظبطوا عيوب بعض .

ادي القصه بتاعتهم عللى القلب ..

2- قولي بقى هيعملوا ايه على الblood vessels

هيمنـــع دخـــول الكالســـيوم جـــوا الBlood vessels ,, فهيقلل الكالســـيوم جوا الشرايـــين فهيعمل vaso

dilatation

على الarteries ولا ال veins اكتر ؟ ..arteries

اوامال الNitrates كان بيعمل ايه ؟ veins >arteries

طب انت استفدت ايه من الvasodilatation ,, قللت حاجه اسمها TPR ..يبقى انت كده قللت ال afterload

يبقى يعالج ذبحه ويعالج ضغط ويعالج حاجه كده في الاطراف .. Peripheral vascular diseases

يبقى ادي شغله على الB.V

عيوبه ايه اللي بيوسع الشرايين ده ؟

يعمل hypotension ,,

*طب سؤال قبل ما نكمل postural ولا لأ ؟

غالبا لا ..لانه بيعمل arterio مش veno

امبارح الNitrate عمل postural hypotension لانه عمل veno مش arterio

اقول للعيان ساعتها اقعد وانت بتاخد قرص تحت اللسان ,,

يبقى عمل hypotension مش postural .. يبقى عمل ايه كمان ؟

وايه كمان؟ عمل arteriodilation يبقي يعمل headache, ايه سببه؟ الـpulsations اللي بتحصل دي سببها cranial أو meningeal vasodilation, ويحصل flushing, ويعلي ضغط العين بردو (IOP).

ويعمل حاجة أسوأ من كل الكلام ده, يعمل reflex tachycardia.

يبقي هنا لابد من لحظة تأمل كده:

Verapamil & Diltiazem عملوا ايه في القلب؟ والـNifedipine واخواته اللي اخرهم –dipine عملوا ايه في القلب؟

* Verapamil شغله معظمه انه بيقفل calcium channels of heart, يبقي عمل bradycardia وقلل كل حاجة في القلب.

* Nifedipine بقي معظم شغله علي الشرايين, يوسعها فيقلل الضغط فيحصل reflex tachycardia.

يبقي رغم ان الاتنين calcium channel blockers (CCBs), لكن الفكرة انه الـVerapamil الـdirect action بتاعه أعلي من الـreflex, فيهبط القلب أوي وبيوسع الشرايين شوية صغيرين.

أما الـNifedipine فالعكس بقي: الـreflex action أعلي من الـdirect action لأن معظم شغله هو arterial vasodilation.

يبقي كده عرفنا عملوا ايه في الضغط.

Effect on blood pressure:

بالمرة بقي عملوا ايه في الضغط؟

Verapamil عمل ايه وNifedipine عمل ايه؟ وايه الفرق؟

الـblood pressure عبارة عن systolic وdiastolic, الـsystolic عبارة عن CO X TPR, لكن الـdiastolic عبارة عن TPR بس.

1. Verapamil معظم شـغله علي القلب، قلل أوي أوي الـCOP وقلل شـوية الـTPR، يبقي قلل الاتنين بس قلل الـsystolic أكتر.
2. Nifedipine بقـي بيوسـع الشرايـين، يبقي الـaction الأسـاسي بتاعـه علي الـTPR، فيقلـل الاتنين بس يقلل الـdiastolic أكتر أوي.

ده كده الـeffect ع الـheart, blood vessels & blood pressure.

Effect on bronchi:

قللـت دخـول الكالسـيوم في الـbronchi، يبقـي عملـت bronchodilation، يبقي نظريـا يعالجوا bronchial asthma، هو طبعا معادش ليهم دور زي ماقلتلك، بس نظريا ينفعوا.

Effect on GIT:

كل العيانـين الـلي بياخـدوا CCBs يشـتكوا مـن امسـاك، حاجـة توقعهـا مليـون في الميـة؛ لأن بيقللـوا peristalsis & motility.

Effect on uterus:

الـcalcium بيـزود الـcontraction، يبقـي هـما بيعملـوا uterine relaxation فبيسـموهم tocolytics، يبقي ما تسـتغربش أما تلاقي سـت عندهـا premature labor أو contraction ring of uterus وتقولك أنا باخـد Verapamil أو CCB، الدكتور ده فاهم كويس أوي لأنه قلل دخول الكالسـيوم جوا الـuterus فعمل uterine relaxation.

Effect on Insulin:

يقللـوا الـinsulin release ويعلوا السـكر شـوية، بس ده محتاج جرعات عالية شـوية، يعنـي عايز large dose عشان يبدأوا يعملوا مشكلة في الـdiabetic patient.

Effect on platelets:

الكالسيوم كان بيعمل aggregation، يبقي هما عملوا inhibition of platelet aggregation.

فاكر الـNitrates كانوا بيعملـوا ايه؟ كانوا بيقللوا الـplatelet aggregation بردو بس عشـان بيزودوا الـc-AMP، بس الاتنين لا يعتمد عليهم لوحدهم فلازم أدي معاهم Aspirin.

يبقي كده خلصنا من دور الـCCBs، تعالوا نطمن بقي ونبص علي الكتاب بتاعنا.

بالنسبة للـmechanism of action، مكتوب في صفحة 137:

They bind to α-subunit of the channel.

بينـا وبـين بعض بقـي هـي انهـي α؟ α1، دي بقي لـلي عايز يقفـل أو يجيـب 297 أو 298 مـن 300، والأرقام دي شفناها

بيقفلـوا voltage-gated L-type calcium channels الـلي موجـودة في الـheart, blood vessels & skeletal muscles.

نزود جملة صغيرة جنبها: بيقفلوها من بره ولا من جوه؟

From inner side of membrane.

قللــت دخــول الكالســيوم يبقــي في الـــcardiac muscle عملــت cardiac inhibition وبالــذات Verapamil & Diltiazem.

وع الـblood vessels عملت arteriodilation وبالذات Nifedipine واخواته كلهم.

وع الـــsmooth muscle fibers عملــوا relaxation, وعــد بقــي: bronchial, biliary, GIT, urinary & uterine.

هنحط بعدهم نمرة d معلش: اكتب inhibition of platelet aggregation.

سؤال للشاطرين: بيعملوا ايه في الـskeletal muscles؟

انت أخدت بالــك انهم كـCCBs الـــcardiac muscle حصــل فيهــا inhibition of contraction وكذلك الـSMF, طب ايه بقي أخبار الـskeletal muscles؟

هل ينفع ان عيان ييجي يشتكيلك ويقولك أنا أخدت الدوا فعضلاتى بقت ضعيفة ومش قادر أحركها؟

لأ, ليه بقي؟

لأن الـــskeletal muscles مــش محتاجــة calcium influx مــن بــرة, هي بس محتاجــة انه يحصل depolarization ويطلع الكالسيوم اللي متخزن جوه الـsarcoplasmic reticulum.

يبقــي no effect on skeletal muscles, دي حاجــات صغــيرة في الشــفوي بــس بتفرق بقي عشــان أعرف انت فاهم ولا مش فاهم.

ده بالنسبة للـmechanism of action.

Pharmacological actions:

1. CVS:

مكتوب جنبــه للمرة التانية أو التالتــة ان Verapamil & Diltiazem بيعملــوا inhibition ع الـheart أكتر مــا بيعملوا VD, لكــن Nifedipine والأدوية اللي شــبهه بيعملــوا العكس, يعنى بيعملــوا VD أكتر من myocardial depression.

بيتهيــألي لــو بصيــت عــلي Verapamil & Diltiazem هتلاقــي كلــه متكرر بقــي, يعنــي –ve ino, chrono & dromo, ويقللوا الـautomaticity, وكل الكلام اللي انت سمعته.

مكتوب في الـaction ع الـblood vessels انهم بيعملوا less peripheral VD than Nifedipine.

مكتوب بقي but potent coronary VD.

احنا مجبناش سيرة الـcoronaries, هو الـcoronary يوسع ولا لأ لما أدي الأدوية دي؟

احنا بقينا خبرة بقي في الـangina:

* لــو أنا بتكلم عــلي stable angina يعنــي مشــكلتنا atherosclerosis of coronary, يبقي غالبا مش هتوسع.

* لــو أنا بقــي بتكلــم عــن variant angina الــلي هي ســببها spasm, مــين فيهم هيوســعه أكتر من التانى؟ Nifedipine واخواته ولا Verapamil؟

Nifedipine لأن هو شغله mainly ع الـblood vessels.

طبعا Verapamil يعمل hypotension بس less than Nifedipine.

اكتـــب جنب Verapamil انـــه الـdirect action أقوي من الـreflex عشـــان دايما تفتكر انه شـــغله الأقوي علي الـheart.

Nifedipine بقي والأدوية اللي شبهه العكس, reflex action أقوي من الـdirect.

مكتوب بقي انه Nifedipine بيعمل powerful arterial VD أكتر من الـvein عكس الـNitrates.

الـــdirect action هيقلل الTPR ويقلل الـafter load, وشـــوية الـــvenodilation اللي عليهم خلاف بيقللوا الـvenous return هيقللوا الـpreload.

والاتنين مع بعض يقللوا الـcardiac work والmyocardial oxygen consumption.

تعالوا بقي للحتة اللي جاية:

أنـــا أعرف ناس من أســـاتذتنا الكبـــار أوي بيقولولنـــا انتو بتعلمـــوا الطلبة غلـــط, بتقولولهم انـــه Nifedipine واخواته بيعالجوا angina والـNifedipine واخواته هما نفسهم ممكن يعملوا angina!

هو ليه حق ولا ايه؟

Nifedipine واخواته وأي دوا بيوسع الشرايين ممكن يزود الـanginal pain, حد عنده تفسير؟

لأنهم بيعملـــوا arterial dilation وبيبقي وراهـــا ضغط قليل وبالتـــالي reflex tachycardia, فبالتالي الـ cardiac work يزيد والـdiastole يقصر وهو ده اللي بيحصل فيه filling للـcoronaries.

المشكلة التانية في الـNifedipine:

الـــلي فاكر الرســـمة اللي كانت مرســـومة في كتـــاب القســـم, كان مكتـــوب ان الـــNitrates بيوســـعوا الـbig coronary vessels مش كده؟

وايه كمان؟ عمـــل arteriodilation يبقي يعمل headache, ايه ســـببه؟ الـــpulsations اللي بتحصل دي ســـببها cranial أو meningeal vasodilation, ويحصـــل flushing, ويعـــلي ضغـــط العين بردو (IOP).

ويعمل حاجة أسوأ من كل الكلام ده, يعمل reflex tachycardia.

يبقي هنا لابد من لحظة تأمل كده:

Verapamil & Diltiazem عملـــوا ايـــه في القلب؟ والـــNifedipine واخواته الـــلي اخرهم –dipine عملوا ايه في القلب؟

* Verapamil شـــغله معظمه انه بيقفل calcium channels of heart, يبقي عمل bradycardia وقلل كل حاجة في القلب.

* Nifedipine بقي معظم شغله علي الشرايين, يوسعها فيقلل الضغط فيحصل reflex tachycardia.

يبقـــي رغـــم ان الاتنيـــن (calcium channel blockers (CCBs, لكـــن الفكرة انـــه الـ Verapamil الـ direct action بتاعه أعلي من الـreflex, فيهبط القلب أوي وبيوسع الشرايين شوية صغيرين.

أما الـــNifedipine فالعكس بقي: الـــreflex action أعلي من الـdirect action لأن معظم شـــغله هو arterial vasodilation.

يبقي كده عرفنا عملوا ايه في الضغط.

Effect on blood pressure:

بالمرة بقي عملوا ايه في الضغط؟

Verapamil عمل ايه وNifedipine عمل ايه؟ وايه الفرق؟

الـــblood pressure عبارة عـــن systolic وdiastolic, الـsystolic عبارة عـــن CO X TPR, لكن الـ diastolic عبارة عن TPR بس.

1. Verapamil معظم شـــغله علي القلب, قلل أوي أوي الـCOP وقلل شـــوية الـــTPR, يبقي قلل الاتنين بس قلل الـsystolic أكتر.

2. Nifedipine بقـــي بيوســـع الشرايـــين, يبقي الـaction الأســـاسي بتاعـــه علي الـTPR, فيقلـــل الاتنين بس يقلل الـdiastolic أكتر أوي.

ده كده الـeffect ع الـheart, blood vessels & blood pressure.

Effect on bronchi:

قللـــت دخـــول الكالســـيوم في الـــbronchi, يبقـــي عملـــت bronchodilation, يبقي نظريـــا يعالجوا bronchial asthma, هو طبعا معادش ليهم دور زي ماقلتلك, بس نظريا ينفعوا.

Effect on GIT:

كل العيانـــين الـــلي بياخـــدوا CCBs يشـــتكوا مـــن امســـاك, حاجـــة توقعهـــا مليـــون في الميـــة؛ لأن بيقللـــوا peristalsis & motility.

Effect on uterus:

الـــcalcium بيـــزود الـــcontraction, يبقـــي هـــما بيعملـــوا uterine relaxation فبيســـموهم tocolytics, يبقي ما تســـتغربش أما تلاقي ســـت عندهـــا premature labor أو contraction ring of uterus وتقولك أنا باخـــد Verapamil أو CCB, الدكتور ده فاهم كويس أوي لأنه قلل دخول الكالســـيوم جوا الـuterus فعمل uterine relaxation.

Effect on Insulin:

يقللـــوا الـinsulin release ويعلوا الســـكر شـــوية, بس ده محتاج جرعات عالية شـــوية, يعنـــي عايز large dose عشان يبدأوا يعملوا مشكلة في الـdiabetic patient.

Effect on platelets:

الكالسيوم كان بيعمل aggregation, يبقي هما عملوا inhibition of platelet aggregation.

فاكر الـــNitrates كانوا بيعملـــوا ايه؟ كانوا بيقللوا الـــplatelet aggregation بردو بس عشـــان بيزودوا الـc-AMP, بس الاتنين لا يعتمد عليهم لوحدهم فلازم أدي معاهم Aspirin.

يبقي كده خلصنا من دور الـCCBs, تعالوا نطمن بقي ونبص علي الكتاب بتاعنا.

بالنسبة للـmechanism of action, مكتوب في صفحة 137:

They bind to α-subunit of the channel.

بينـــا وبـــين بعض بقـــي هـــي انهـــي α؟ α1, دي بقي لـــلي عايز يقفـــل أو يجيـــب 297 أو 298 مـــن 300, والأرقام دي شفناها

بيقفلـــوا voltage-gated L-type calcium channels الـــلي موجـــودة في الـــheart, blood

.vessels & skeletal muscles

نزود جملة صغيرة جنبها: بيقفلوها من بره ولا من جوه؟

.From inner side of membrane

قللـت دخـول الكالسـيوم يبقـي في الـcardiac muscle عملـت cardiac inhibition وبالـذات .Verapamil & Diltiazem

وع الـblood vessels عملت arteriodilation وبالذات Nifedipine واخواته كلهم.

وع الـsmooth muscle fibers عملـوا relaxation, وعـد بقـي: bronchial, biliary, GIT, .urinary & uterine

هنحط بعدهم تمرة d معلش: اكتب .inhibition of platelet aggregation

سؤال للشاطرين: بيعملوا ايه في الskeletal muscles؟

انت أخدت بالـك انهم كـCCBs الـcardiac muscle حصـل فيهـا inhibition of contraction وكذلك الـSMF, طب ايه بقي أخبار الـskeletal muscles؟

هل ينفع ان عيان ييجي يشتكيلك ويقولك أنا أخدت الدوا فعضلاتي بقت ضعيفة ومش قادر أحركها؟

لأ, ليه بقي؟

لأن الـskeletal muscles مـش محتاجـة calcium influx مـن بـرة, هي بس محتاجـة انه يحصل depolarization ويطلع الكالسيوم اللي متخزن جوه الـsarcoplasmic reticulum.

يبقـي no effect on skeletal muscles, دي حاجـات صغـيرة في الشـفوي بـس بتفرق بقي عشـان أعرف انت فاهم ولا مش فاهم.

ده بالنسبة للـmechanism of action.

:Pharmacological actions

:CVS .1

مكتوب جنبـه للمرة التانية أو التالتـة ان Verapamil & Diltiazem بيعملـوا inhibition ع الـheart أكتر مـا بيعملوا VD, لكـن Nifedipine والأدوية اللي شـبهه بيعملـوا العكس, يعنى بيعملـوا VD أكتر من .myocardial depression

بيتهيـألي لـو بصيـت عـلي Verapamil & Diltiazem هتلاقـي كلـه متكرر بقـي, يعنـى –ve ino, chrono & dromo, ويقللوا الـautomaticity, وكل الكلام اللي انت سمعته.

مكتوب في الـaction ع الـblood vessels انهم بيعملوا less peripheral VD than Nifedipine.

مكتوب بقي but potent coronary VD.

احنا مجبناش سيرة الcoronaries, هو الcoronary يوسع ولا لأ لما أدي الأدوية دي؟

احنا بقينا خبرة بقي في الـangina:

* لـو أنا بتكلم عـلي stable angina يعنـى مشـكلتنا atherosclerosis of coronary, يبقي غالبا مش هتوسع.

* لــو أنا بقـــي بتكلـــم عــن variant angina الــلي هي ســببها spasm, مــين فيهم هيوســعه أكتر من التانى؟ Nifedipine واخواته ولا Verapamil؟

Nifedipine لأن هو شغله mainly ع الـblood vessels.

طبعا Verapamil يعمل hypotension بس less than Nifedipine.

اكتـــب جنب Verapamil انـــه الـdirect action أقوي من الـreflex عشـــان دايما تفتكر انه شـــغله الأقوي علي الـheart.

Nifedipine بقي والأدوية اللي شبهه العكس, reflex action أقوي من الـdirect.

مكتوب بقي انه Nifedipine بيعمل powerful arterial VD أكتر من الـvein عكس الـNitrates.

الـــdirect action هيقلل الTPR ويقلل الـafter load, وشـــوية الـــvenodilation اللي عليهم خلاف بيقللوا الـvenous return هيقللوا الـpreload.

والاتنين مع بعض يقللوا الـcardiac work وmyocardial oxygen consumption.

تعالوا بقي للحتة اللي جاية:

أنـــا أعرف ناس من أســـاتذتنا الكبـــار أوي بيقولولنـــا انتو بتعلمـــوا الطلبة غلـــط, بتقولولهم انـــه Nifedipine واخواته بيعالجوا angina والـNifedipine واخواته هما نفسهم ممكن يعملوا angina!

هو ليه حق ولا ايه؟

Nifedipine واخواته وأي دوا بيوسع الشرايين ممكن يزود الـanginal pain, حد عنده تفسير؟

لأنهم بيعملـــوا arterial dilation وبيبقي وراهـــا ضغط قليل وبالتـــالي reflex tachycardia, فبالتالي الـ cardiac work يزيد والـdiastole يقصر وهو ده اللي بيحصل فيه filling للـcoronaries.

المشكلة التانية في الـNifedipine:

امبـــارح لما اتكلمنا عن الNitrates و قلنـــا انهم بيوســـعوا الbig coronary vessels ... فاتفقنا لو المكان فيـــه atherosclerosis ممكـــن الـــدم يوصل للمـــكان ده عن طريق ان انت وســـعت شرايـــين اكبر و عملت حاجه سميناها امبارح redistribution ..

تعالى بقى نبص عـــلى الNifedibine و اخواتـــه .. بيوســـع الsmall vessel ال subendocardial .. الشرايـــين الصغيرة .. بصـــوا معايا كـــده ... ده شريـــان atherosclerotic وده normal .. مـــين فيهم اللى هيوســـع ؟ الnormal فيحصـــل ايه ف الدم ؟ .. بدل مـــا هيروح للمـــكان الischemic هيروح للnormal .. و دى حاجـــه وحشـــة ف الangina لانه مـــش قادر يوســـع الatherosclerotic .. فيبـــدأ يحصل سرقة للدم من المكان الischemic لل normal و سموها ف الباطنة coronary steel ..

طـــب ده حلـــو اوى ف اى angina ؟ صح الvariant لان كل مشـــكلتها ان فيه VC فيصلحهـــا .. لكن ف ال stable فيه جدل بس احنا هنقول انه ينفع بس له مشاكل يعنى .

يبقى ده بالنسبالنا على مســـتوى الBlood vessels .. الhypotension هيحصل ووراه reflex symp. Stimulation عشان كده بنحط وراه beta blockers .

الكلام بقى على الheart انه very weak myocardial depressant

مبيقللش اوى الSA Node بالعكس بيعمل tachycardia

مبيقللش الAV Node .. فمسموح بيه ف الheart block

مبيقللش اوى الcontraction . عشان كده مبيحصلش مشكلة عندنا ف ال heart failure .

خـلى بالك كمان مكتوب انـه not an anti-arrhythmic فلما اقولـك ان الCa channel blockers مقصـود بيهـم class 4 anti-arrhythmic يبقى بتكلـم عـن الverapamil و الdiltiazem اللى بيقللوا الcardiac properties.

other actions

قلناها برضه و هى انه :

1- بي inhibit platelet aggregation.

2- بيعمل smooth muscle relaxation

3- ملوش effect على الskeletal muscles

4- بيقلل الinsulin release و اتفقنا ان ده محتاج جرعة عالية شوية

5- ده زودتـه لان انـت اخدته قبل كـده ... فاكر حاجه زمان ف اول السـنة اسـمها p-glycoprotein .. ده كان transporter بيطـرد الدوا من الخلية .. مـش بيدخله لا ده بيطرده .. و وقتهـا قلنا ان الverapamil بيتاخـد مـع الanticancer drugs. ليه بقـى ؟ لان الcancer cell لما بيدخل جواهـا دوا السرطان اللى هـو الchemotherapy ده بـتروح مطلعاه برا عـن طريـق الp-glycoprotein ده .. لو انت اديت verapamil يبقى انت منعت الp-glycoprotein فكأنك زودت تركيز الcancer chemotherapy جوا الcancer cells .

6- ده هقولهولك عشان لو حد سألك ... المفروض ان اى دوا بيقلل الضغط يعمل ايه ف المياه و الملح ؟

اى دوا بيعمـل hypotension توقع معـاه water and sodium retention... لاسـباب كتيرة بقى .. بـدأ الsymp. يزيـد فـزود الrenin او الfiltration قـل .. المهـم ان معظـم الhypotension drugs معاهم water and sodium hypotension

يعنـى تلاقـى العيـان كان كويس اوى و مـاشى مضبـوط و ضغطه تمـام مرة واحـده تلاقى ضغطـه على تلاقى المشكلة كلها انه محوش مياه و ملح ... يبقى الحل انى اضيف مع دوا الضغط diuretic .

مـش هنحتاجلـه ف الCa channel blockers.. لانهـم نفسـهم have diuretic effect و ده مش مكتوب عندك . عشان كده مبيحصلش معاهم water and sodium retention.

استعمالات الCa channel blockers :

1-اول استعمال اللى هو موضوعنا اللى بنتكلم فيه الangina .

قبـل ما انـسى الNitrates زى ما قلنـا المرة اللى فاتـت ان الNitrates بيعالجوا كل انـواع الangina و كل حالات الangina .

الCa channel blockers ف المنهـج عندنـا نفـس الـكلام .. ينفعـوا ف كل الانواع .. قـول بقى الهدف منهـم ايـه ف الstable ؟ يقلل الcardiac work .. طب فكر مين احسـن ف العيـان ده .. verapamil ولا diltiazem ولا nifedipine .؟ verapamil عشان هو اللى بيهدى القلب ...

طب لو هى variant .. هينفعوا بس مين الاحسن ؟ Nidedipine عشان هيعمل vasodilatation.

طب الunstable ... بندى اللى ربنا يقدرنا عليه بقى .

طب ينفعوا ف الacute attack ولا ف الوقاية ؟ كتاب القسم كاتب ف الاتنين ..

بيتاخد ازاى بقــى ف الacute attack ؟ بنجيب كبســولة Nifedipine .. بتبقى كبســولة كده جواها مادة جيلاتينيــة .. و نــروح خارمــين الكابســولة دى العيان بيعملهــا بمشرط ســكينة اى حاجه و يــروح حاطينها تحت اللســان .. يبقى انا بســتعمل الNifedipine بعد ما بفتح البســولة بتاعته على انه دوا لـــلacute attack .

. لكن typically بقى بتاع الacute attack هو الNitrate.. و على فكرة طعمه مرّ جدا .

ف الوقاية بقى بستعمله orally .

ف الكتــاب كاتب ف الprophylaxis بســتخدم ال verapamil و الdiltaizem و كاتب كل واحد فيهم بيعمــل ايه ..بــس النقطة اللى موجوده تحتهم انهــم حلوين اوى لو العيان عنــده angina و arrhythmias ..صح لانهم هيعالجوا الاتنين .. و خلى بالك اننا هنا بنتكلم عن الtachyarrhythmia ..

و كاتــب تحت الNifedipine انه بينفعنى اوى لو فيــه angina مع hypertension او bronchial asthma.. عشان هو smooth muscle relaxant قوى فهيصلح المشاكل كلها

. في الAcute myocardial infarction, بــدأت تكــتر الأدويــة مش كده؟ يعني أول مرة ســمعنا عن ال infarction كانــت في الβ-blockers, وامبارح ســمعنا عـــن الnitrates في الacute myocardial infarction. بيــدّوا الCCB في الinfarction ومكتوب عندك في الكتــاب cardio-protective, العيان الــلي جاله infarction ده بيقــى جزء من عضلة القلب ماتــت, مش كده؟ حصــل necrosis. فبدأ الCOP يقــلّ مــش كــده؟ وغالبا بــدأ الضغط يقــلّ. مين الــلي يحاول يعــوّض ده؟ مــين الــلي بيحــسّ إن الضغط قلّ فيبتــدي يعــوّض؟ الBaro, تمام كمــل بقــى. زوّد شــغل الsympathetic, الsymp. معنــاه إيه؟ معناه adrenalineو noradrenaline بيشــغّلوا الβ1 صــح؟ الβ1 لما بتشــتغل كتــير أوي أوي الcalcium جــوا الcardiac cells بيعــلى, الcalcium ده زمــان كنــا فرحانــين بيــه أوي؛ calcium كتــير يبقــى contraction قوي, لكن الcalcium نفســه لما بيزيد أوي هو نفســه بيعمــل necrotic effect, بيعمل necrosis, ودي فكــرة الβ-blockers في النــاس اللي عندهم MI أو الناس اللي عندها HF. مفهومة؟عشــان كده بقــى بيســموهم cardio-protective, لأنك بدل ما هتقفــل الβ هتقفــل الca channels كده بتحمي القلب من الnecrotic effect.

3. في الcardiac arrhythmia, بنســتعمل الverapamil أو الDiltiazem, واتفقنا إنهم في class 4 الarrythmia, ولو أخدنا إن شــاء الarrythmia هنعرف إن الverapamil ده حلو أوي في حاجة اســمها الPAT, إيه الPAT دي؟ Paroxysmal atrial tachycardia.

**طيــب فيه إيــه تاني ممكن يعالج الPAT؟ هو انت عشــان تعالــج الPAT افتكر إن فيــه M2 و β1, فلما ده بيشــتغل بيقلل الHR وده لما بيشــتغل بيــزوّد الHR. يبقى عنــدك كام دوا يعالــج الPAT؟ β-blockers و Muscarinic agonists, طيــب فيــه دواء كــمان يعالج الPAT إيه هــو؟ إنّك تشــغّل ال α1 فتعمل VC فالضغــط يعلى, ولما الضغــط يعلى يحصــل reflex bradycardia صح؟ حط معاهم بقــى الverapamil يبقى انت عرفت ازّاي تعالج الPAT.

4. المــرض الرابع ده ســمعناه قبــل كــده: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. للي فاكر كــده كان عندنــا تحــت عنــد الaortic valve كــده الInter ventricular septum, كان فيه hypertrophy وكان بيحصــل فيــه spasm لمــا كان القلــب ينقبــض المــكان ده يقلــل خـــروج الدم لل Aorta, اســمه كــده Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. عالجنــاه مــرة بــال β-blockers, نفــس الفكرة النهاردة بــدي CCB بيعمــل زي ال-ve inotropic effect فالspasm ده

يقلّ.

كتاب القسم كاتب ان هم فيهم فوائد تانية, انا لما بقلل الHR الdiastole بيطول, ولما يطول الfilling بتاع الatria هيبقى أحسن, فيطلع دم أكتر. وبعدين هو بيوسع الblood vessels يعني بيقلل ال resistance شوية.

5. الاستعمال ده في منتهى الأهمية؛ treatment of hypertension. **مين الأربع أدوية الكبار في علاج الضغط؟ صح كده A B C D , الβ-blockers B, بيعالجوا الضغط على طول في نفس ذات اللحظة ولّا إيه؟ عايزين أربع أسابيع لحد ما يحصل effect. الDiuretics. Thiazide D ولّا loop؟ thiazide اشمعنا؟ عشان they are arterio-dilators, يعلوا الضغط عن طريق arterio-dilatation. الloop بيعملوا diuresis. يبقى القاعدة بتقول لي الthiazide هم الأحسن إلا لو كان ف renal impairment يبقى الloop هي الأحسن أو كان فيه emergency لأن الدواء ده ملوش علاقة بالemergency. الC بتوع النهاردة CCB. مين فيهم يعالج الضغط؟ الاتنين يعالجوا بس مين الأقوى؟ Nifedipine عشان بيعملوا arterio-dilatation. الA هم الACE.Is.

6. الPripheral vascular disease, استعمل مين أحسن؟ Nifedipine أحسن لأنه بيوسّع شوية.

**مين تاني بيعالج الPVD؟ حلوة أوي الكلمة دي وانا بقى اتصرف: أي حد بيعمل VD ماشي. الأول انت عندك α1 وβ2 وM3, صح؟ الα1 بيشتغل بيعمل VC ودول لما بيشتغلوا بيعملوا VD. سيادتك عايز تعمل إيه في العيان ده؟ VD, يبقى مين الأدوية؟ يا إما α-blocker يا β_2-agonist يا muscarinic agoinst, حط معاهم بقى النهاردة CCB.

7. الاستعمال اللي وراهم بقى صعب شوية, حاجة اسمها Cerebral vasospasm, بتحصل بسبب حاجة اسمها subarachinoid hemorrhage نزيف تحت الarachinoid matter. عارف إيه بقى اللي بيبوظ المخ؟ إن النزيف بيحصل وراه VC of cerebral blood vesselsفيعمل ischemia ويعمل infarction في المخ. يبقى لمّا أدي علاج للعيان ده طبعا هو علاجه الأول الجراحة, لكن لو عايز أدي أدوية أدي حاجة تعمل VC ولّا VD؟ VD, لأن مشكلتي كلها في الvaso spasm اللي بيحصل بعد ال subarachinoid hemorrhage. فيه دوائين بيعملوا كده: واحد اسمها Nimodipine هو للأسف الدواء ده اتسحب يعني بطلوا يستعملوه , بقوا يستعملوا دواء اسمه Nicardipine, لو جالك في الMCQs مين اللي بيستخدم عشان الcerebral spasm هتختار الNimodipine. لكن التاني ده اللي حاليا بيُستخدم.

على فكرة الدوائين دول are very specific على الcerebral blood vessels. تخيل؟ يعني تقريبا مش بيعملوا dilatation غير في الcerebral blood vessels, حد عنده تفسير ليها؟ صعبة شوية, ما كلهم CCB وبيقفلوا الCa channels بس الفكرة في إيه؟ شكل الCa channels, شكل الCa channels اللي موجودة في الشرايين اللي بره واللي موجودة في الشرايين اللي في المخ. عشان كده الدوائين دول specific على المكان ده بالظبط.

8. هنعرف إن شاء الله في الmigraine لما ناخده إن فيه أدوية بيتاخدوا للوقاية من الMigraine.

**عايزك تقولي لي دوائين أخدتهم قبل كده بيتاخده في الprophylaxis of migraine: أول حاجة propranolol ده أحسن واحد, والنهاردة بقى سمعنا عن الNimpdipine و الFlunarizine. وللمرة التانية دول للوقاية مش في الacute attacks.

9. Acute bronchial asthma.

**مــين الـdrug of choice في الـbronchial asthma؟ Salbutamol و Terbutaline, دول short acting β_2 agonists.

10. في الـpremature labor طبعــا عرفتــوا ليــه عشــان دول uterine relaxants.و كــمان في ال Toxemia of pregnancy قربتوا إن شــاء الله وانتوا في ســنة خامســة هتاخدوها في النســاء, بتبقى معاها مشــاكل كتير أوي؛ ضغط عالي و oedema وAlbumin نــازل في الـurine والـuterus فاتح يشــاور عقله وينقبض, فبندي CCB لأكتر من سبب يقلل الضغط ويقلل من الـuterine contraction.

11. في الـAcute & chronic Renal failure طبعــا مــش أدوية مهمة أوي لأن العلاج بيكون ســهل أوي إننا أعمل renal VD. يبقى عشان كده بيتاخدوا في الناس اللي عندهم renal failure.

** طيــب قوللي دوائين تانيين بيتاخــدوا في ال acute renal failure؟ برافو عليــك Loop diuretics زي ال Frusamide وال Mannitol من ال Osmotic diuretics.

Adverse effects of CCBs:

فيه طريقة حلوة لتقســيم الـadverse effects: فيــه Common adverse effects بييجوا مع كل ال CCBs وفيه specific.

*الحاجات ال Common:

1. كلهــم بيعملوا Conistipation، وعرفنا الســبب لأنهم بيقللوا الكالســيوم في ال smooth ms of the intestine.

2. كلهــم بيعملوا Hypotension، وبين قوســين كــده (Not postural)، والكلمة دي لـما تفرق معاك أوي في النــاس الكبار في الســن، إوعى تديهــم دواء بيعمــل postural hypotension ليه؟ لأنــه لو واحد old age حصل لــه postural hypotension وأغمــي عليه ممكن يحصل لــه Fracture base of the skull، ممكــن كــمان يحصــل لــه fracutre of pelvis or fracture neck of femur. الأدوية اللي بتعمل postural hypotension على أدّ ما تقدر ممنوعة في الناس الكبار

3. ممكن كلهم يعملوا Headache

4. ممكن يعملوا flushing.

5. يعملــوا حاجــة مشــهورة أوي أوي اســمها ankle أو peripheral oedema؛ لأنهــم arterio ومش venodilators أوي فالـcapillary hydrostatic pressure بيبقى عالي أوي.

*حاجات تانية بقى Specific:

قوللي بقــى الـVerapamil يعمل إيــه في القلــب, هــو والـDiltiazem والـNifedipine يعمل إيه. هم كلهم زي بعض في حاجات كتير common لكن على القلب مختلفين.

1. ال verapamil يعمــل Bradycardia، يقلــل الـAV conduction ويقلــل الـMyocardial contraction.

2. أمال ال Nifedipine يعمل إيه؟ Tachycardia, بالـreflex action بتاعه.

Contraindiications of Verapamil:

مــش عليك, بــس انــت قــول لي الـcontraindications of verapamil؟ طبعا ممكن تتســئل فيهم في

الشفوي مفيش حاجة اسمها مش عليك.

1. اللي عنده congested heart failure؛ لأنه بيقلل الcontraction.

2. اللي عنده Bradycardia.

3. اللي عنده AV reduction.

4. اللي عنده Hypotension لو إديته لعيان ضغطه قليل ممكن يعمل hypotension لكنه ممكن يكون مش مؤثر أوي.

سؤال: واحد بياخد β– blocker ياخد verapamil معاه؟ قلناها من شوية Verapamil مع β-blocker مش كويّس لأنهم بيقللوا كل ال cardiac properties.

طيب إيه رأيك مع الdigitalis؟ احنا مخدناش الdigitalis عشان برضه الناس متتخضش, لكن ال digitalis ده +ve inotropic و –ve chronotropic يعني بيقلل الHR, و-_ve dromotropic- يعني بيقلل الAV conduction. يعني لو خدته مع الdigitalis مشكلة لأنه بيعمل severe myocardial inhibition.

طيب بصوا بقى كده الكتاب كاتب نفس الكلام, في النقطة رقم 8 في

الDrug interactions:

a. كاتب إن ال verapamil مع الdigoxin مينفعش؛ لأنه بيقلل الRenal excretion of Digoxin.

**يبقى هسألك سؤال كده Give reason: verapamil may produce digoxin toxicity.

-بيعمل كده لسببين: السبب الأول إنه بيقلل الrenal excretion لل digoxin

-السبب التاني إنه بيdisplace الdigoxin من على الplasma ptns.

**طب اسمع بقى السؤال التاني: ممنوع الVerapamil مع الDigoxin .

-السبب الأول عشان ممكن يحصل Digoxin toxicity

-السبب التاني ان الاتنين بيقللوا الHR والAV conduction, حتى لو محصلش تسمم بالdigitalis.

b. الVerapamil مع الβ-blockersمينفعش؛ لأن الاتنين بيعملوا severe cardiac depression.

c. مينفعش Nifepidine مع Nitrates؛ عشان الاتنين هيوسّعوا فالضغط هيقل فيحصل reflex tachycardia.

CCBs

الأسامي بقى اللي عليك عشان نخلص بقى الجزء ده في المربعات اللي تحت:

1.verapamil ده مشهور أوي عرفنا خلاص إنه بيتاخد Orally, هو على فكرة اسمه الكيميائي Phenylkylamines, مش مهم أوي.

2. الدواء التاني Diltiazem, وبيتاخد oral مش مهم الdose أوي.

3. مجموعة الDihydropyridine اللي منهم:

a. Nifedipine.

b. Amlodipine, وده هقولهولك لسبب لأنه the longest t ½, أكتر دواء بيقعد فيهم.

c. Nicardipine.

d. Nimodipine دول عدوا عليك كتير أوي.

4. Flunarizine ده موجـــود عنـــدك في مكانين في المنهج, مرة إنه بيوســـع الشرايين فبيعالـــج الPVD, ومرة في الوقاية من الMigraine.

5. Indapamide, ســـمعناه قبل كـــده في ال diuretics كان one of the thiazide analogues, يعني إيه؟ يعني شـــبيه للthiazide في الشـــغل, كان بيشـــتغل كعلاج لـــلhypertension بحاجة اســـمها Subdiuretic dose, يعنـــي بيعالـــج الضغط من غير مـــا يعمل diuresis, بيعمل كـــده ازاي؟ بيعمل VD. يبقى ده ال CCBs.

6. Bepridil مفيهوش حاجة مهمة.

7. Amiodarone ده هنسمعه إن شاء الله في الجزء بتاع الarrythmia.

Desirable effects of beta blockers:

1. يقلـــل الـــHR, لو لقيتـــه during exercise مـــش أكتر مـــن 100-120 يبقي أنا ماشي صـــح, لكن أقل من الأرقام دي يبقي أنا لازم أقلل الجرعة, ولو أكتر يبقي لازم أزود الجرعة.

2. الميـــزة التانيـــة انه بزود فترة الـــdiastole, ودي اتفقنـــا انه بيحصـــل فيهـــا filling of coronary بالـ diastolic coronary perfusion time.

3. تمنع حدوث الـtachycardia ســـواء اللي بســـبب anxiety أو stress, وبيمنـــع الـtachycardia اللي ســـببها أدوية, أخدنـــا Nifedipine وNitrate بيوطوا الضغـــط عن طريـــق vasodilation وبعده ممكن يعملوا reflex tachycardia, فأنا أحط beta blocker معاهم عشان أمنع الـtachycardia دي.

4. بيقللوا الـwork كمان عن طريق انهم بيقللوا الـcontractility.

5. اســـتعمالهم لفـــترة طويلة بيقلل كـــمان الضغط, فالقلـــب يعرف يضخ كويـــس ومايبقاش فيـــه resistance عالية قصاده.

يبقي دي الحاجات المفيدة في الـbeta blockers.

Undesirable effects of beta blockers:

بـــردو عرفنا انه لمـــا يحصـــل bradycardia يبقي انـــت زودت الـــdiastole time, الميزة انـــك زودت الـ coronary filling لكـــن العيـــب في نفس الوقت بـــردو انك زودت الوقـــت اللي بيملي فيه الـــventricle, فزاد ما يســـمي بـــend diastolic volume اللي احنا بنســـميه preload, فالقلب هيعمل مجهود شـــوية عشان يضخ الدم الكتير المتحوش جواه.

كتاب القســـم كاتب حاجـــة تانية: انك لما تطول فـــترة الـsystole هتزود حاجة اســـمها الـــejection time, يعنـــي الـــventricle هيقعـــد في contraction فترة طويلة شـــوية, فده معنـــاه انك بتـــزود الـcardiac work, فـــده حله ايه؟ مـــا دام الـbradycardia لوحدها وحشـــة والـtachycardia لوحدها وحشـــة يبقي أحط دوا بيعمـــل brady ودوا يعمل tachy, يبقي أحط مع الـــbeta blocker دوا زي Nifedipine or Nitrates.

امتى أستعمل الـbeta blocker في الـangina؟

عرفنـــا انـــه بيســـتخدم في stable & unstable angina, لكن ما ينفعش في الـvariant لأن المشـــكلة هنا spasm, ويقـــال والله أعلم ان الـــspasm ســـببه supersensitivity of alpha receptors, وأنا لو

قفلت الـbeta يبقي سبت كده الـalpha unopposed, فعملت more vasoconstriction.

الـcardioselective beta blockers ممكن أستعملهم بس with precautions لأن selectivity is not absolute.

هقولك دلوقتى امتى أعمل combination وامتى دوا مع دوا يبقي صح وامتى غلط.

باقي الـadverse effects وcontraindications of beta blockers موجودين في الـANS.

Other anti-anginal drugs:

صفحة 136 في الكتاب.

هما 3 أدوية:

1. Nicorandil:

بيتاخد oral وبيعمل vasodilation بطريقتين:

a. increased release of NO.

b. Opening of K+ channels   hyperpolarization   smooth muscle relaxation.

عايزك تبقي مجمع معايا في المنهج كده الأدوية اللي بتـrelease NO, بيسموها Nitro-vasodilators, وطبعا أشهرهم في المنهج الـNitrates.

طبعا كالعادة Nicorandil بيوسع normal blood vessels أكتر من الـatherosclerotic, فيه شبه كبير بينه وبين Nitrates, بيوسع الـepicardial coronaries وكلكوا فاكرين انى لما أوسع الـ epicardial vessels يبقي بزود blood flow للـischemic area زي ما قلناها في الـNitrates, يبقي كده بيعمل redistribution علي عكس الـNifedipine اللي بيوسع small blood vessels فيسرق الدم كده من المكان المحتاج ويروح للمكان الـnormal.

هيتاخد في الـangina لأنه بيقلل الـcardiac work وبيوسع الـcoronaries.

وبيعالج heart failure وكلكوا عارفين السبب وهو انى بقلل الـload علي الـheart:

Preload   Venodilation.

Afterload   Arteriodilation.

فيه ميزة مكتوبة في الكتاب, هي بردو مش متفق عليها 100%, انه مش بيعمل tolerance علي عكس الـNitrates اللي كان فيه معاهم مشكلة وكان سببها ايه؟ انى لما أدي Nitrates لفترات طويلة بيحصل depletion of SH group وكان ليها حل من 2:

1. أوقف الدوا أسبوع.
2. أدي فترات خالية من الدوا (من 8-9 ساعات), عشان أقدر أعمل regeneration للـSH.

لكن هنا في الـNicorandil مفيش tolerance, لكن ممكن يعمل headache وده سببه vasodilation.

2. Trimetazidine:

الدوا ده بيعمل حاجتين: هو anti-ischemic ليه VD action, بس الأهم من ده انه cyto-protective.

كلكـــوا عارفين انـــه لما يبقـــي فيـــه ischemia بيـــدأ يحصل نـــوع مـــن الـــanaerobic glycolysis, مشـــكلته انـــه الـــenergy production مابيبقاش عـــالي والـــenergy consumption بيبقي عالي ويتكـــون lactic acid يعمـــل acidosis في الخليـــة, وده ممكـــن يعمـــل مشـــاكل ع المـــدي البعيـــد زي myocardial depression, فدي مشـــكلة الناس الـischemic وهي انهـــم عرضة أكتر لـmyocardial damage.

الدوا بتاعنا بيعمل الاتى:

لما بنديـــه في الـــischemic patient بيحســـن الـــcell respiration وبيقلل حاليا انه بيشـــتغل علي الـmitochondria فيبـــدأ يحســـن أوي الـــglycolysis ويبـــدأ يطلـــع energy كتيرة من غير ما تســـتهلك O2 كتـــير, وبالتـــالي مـــزودش الـــlactic acid, يبقي الميـــزة الأولي انـــه بيحســـن cell respiration عن طريق stimulation of mitochondrial activity.

رقم اتنين انه بيقلل الـ+Ca2 جوه الـmyocardial cell, الـmechanism مش واضح لحد دلوقتى.

الفكرة انه لما بيقلل الـ+Ca2 بيقلل الـcardiac work لأن الكالسيوم ده الـstimulus بتاع كل حاجة.

ده غـــير انـــه Ca2+ over-load بيعمل ع المـــدي البعيـــد damage of myocardium, يبقي غير انه anti-ischemic فهو cardio-protective.

كمان بيقلـــل الـfree radicals وبيقلل حاجـــة تانى متخصكش أوي وهـــي free fatty acid oxidation, لـــما بيحصـــل hypoxia في الخلايـــا بتـــزود الـــfree fatty acid oxidation فتخـــلي الخلية تســـتهلك oxygen كتـــير أوي عشـــان تحرق الـــfatty acids وتطلـــع طاقة وكده, أنـــا بقلل الـــoxygen need باستخدام الـTrimetazidine.

3. Ranolazine:

ده الـــدوا الأخـــير, يمكـــن الـــدوا ده موضة في أمريـــكا الفترة الـــلي فاتـــت في الحاجات الـــلي بتســـتخدم لعلاج الـangina.

عشان تفهم الفكرة:

انـــت فاكـــر في الـــaction potential أول حاجة فيـــه بيتفتـــح Na+ channel ويحصل حاجة اســـمها depolarization عن طريق حاجة اسمها fast Na+ channel.

فيـــه نوع تانى من الـــNa+ channels بيســـموه late Na+ channel, يعنـــي كأن الـNa+ channel مفتوحـــة طـــوال الـــaction potential في العـــادي مفيهـــاش مشـــكلة, لكـــن فيـــه بعض النـــاس عندها abnormality فتدخل Na+ كتير, فالـ+Ca2 جوه يزيد, فيزود الـcardiac work.

ففكرة الـRanolazine هنا انه بيمنع abnormal opening of late Na+ channels.

يعنـــي الهدف منـــه انى أقلل الـNa+ influx عن طريـــق الـــlate Na+ channel, وده يؤدي الي حاجة مش مكتوبـــة وهي انه مش هيزيـــد الـــintracellular calcium, فخلاص بقي طالما قللت الـــcontractility يبقي بالتالي قللت الـmyocardial work.

الحاجـــة التانية المش أكيـــدة أوي ان وانـــت بتعمـــل myocardia contraction فيـــه small blood vessels بتعـــدي جوه الـــmyocardium اللي بيبقـــوا مســـميينها intra-mural blood vessels, فيحصل compression عليها.

وبمـا ان الـدوا ده بيقلل الـcontractility فممكـن يقلل الـcompression علي الـintra-mural blood vessels, وبكده يحسن الـcardiac blood supply بشكل غير مباشر.

Favorable & unfavorable anti-anginal combinations:

الـAnti-platelet drugs هناخدهـم في الـblood, الجزء الأخير عندك في الـangina موجود عندك في المربـع الـلي تحـت ده وهـما favorable & unfavorable anti-anginal combinations, أنا هقولك شـوية احتـمالات وانت قولي ايـه الصح فيهـم, ولما تيجي تفكـر فكر علي الـHR بيعملوا ايـه وكذلك علي الـcardiac work:

1. Nitrates + Beta blockers: √.
2. Nitrates + Nifedipine: X.
3. Nitrates + Verapamil (calcium channel blocker): √.
4. Nifedipine + Beta blocker: √.
5. Beta blocker + Verapamil: X.

1. Nitrates + Beta blocker:

صح:

مشكلة الـNitrates ايه؟

Diastole time, Cardiac work, Reflex tachycardia.

والـbeta blocker مشكلته:

Diastole time Bradycardia.

فالـventricle يملي كتير ويزيد الـend diastolic volume, يجهد القلب عشان يضخه.

2. Nitrates + Verapamil:

صح بردو:

نفس الفكرة بالظبط:

Tachycardia Nitrates.

Cardiac properties Verapamil.

3. Nitrates + Nifedipine:

غلط:

الـreflex action بتاع الاتنين يزود الـcardiac work فيعمل مشكلة ischemia أكتر.

4. Nifedipine + Beta blocker:

صح:

Reflex tachycardia Nifedipine.

Bradycardia Beta blocker.

ده هيصلح عيوب ده.

5. Propranolol (Beta blocker) + Verapamil:

غلط لأن الاتنين كانوا بيعملوا cardiac inhibition, الاتنين بيعملوا A-V block ومشاكل في الـ contraction.

6. Nifedipine + Verapamil:

دي مش عليكوا, عايزك بس تفهم حاجة:

Reflex tachycardia Nifedipine.

Bradycardia Verapamil.

يبقي هما كده حسب الـHR ينفعوا مع بعض, لكن فيه قاعدة بتقول انه مينفعش 2 combination من نفس الـgroup, ماديش دواين الـ mechanism of action بتاعهم واحد, الاتنين calcium channel blockers فالاتنين ممكن يعملوا common adverse effects.

لما تذاكر كده هتعرف ان الاتنين كانوا بيعملوا:

* Hypotension.
* Constipation.
* Headache.
* Ankle edema.

فمتعرضش العيان لـadverse effects بانك تديله combination لاتنين من نفس الـgroup.

الكلام ده يتفهم (مش يتحفظ) بأي طريقة, انت عارف ان 2 brady ما ينفعوش و2 tachy ما ينفعوش, لكن brady + tachy ينفعوا.

الـchoice of treatment مهم أوي في العملي.

In variant angina:

1. Nitrates: √.
2. Calcium channel blocker: √.
3. Non-selective beta blocker: X.

طب لو العيان عنده angina ومعاها bronchial asthma أو DM أو peripheral vascular disease, فكر كده:

لو أخد Propranolol هتصلح الـ angina لكن هتجيله asthmatic attack, أو لو عنده peripheral vascular disease وأخد Propranolol هتعالج الـangina بس هتعمل ischemia أكتر وممكن تؤدي الي gangrene في الأطراف, ولو عنده DM الـ Propranolol بيعمل hypoglycemia ويعملها silent.

لكن Nitrates & CCBs كويسين.

ولو الـ angina معاها heart block بلاش بقي الحاجات الي بتهبط القلب, يعنى بلاش beta blocker أو Verapamil.